

Aus der Klinik für Frauenheilkunde,
Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. E.-F. Solomayer

Präoperative Wertigkeit des CA-125

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2016

vorgelegt von
Caroline Jager
geb. am 25.10.1989 in Luxemburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung	5
2.1 Epidemiologie des Ovarialkarzinoms	5
2.2 Klassifikation	6
2.3 Stadieneinteilung	7
2.3.1 TNM-Klassifikation	7
2.3.2 FIGO-Klassifikation	7
2.4 Ätiologie und Risikofaktoren	8
2.5 Diagnostik	8
2.6 Therapie	9
2.7 CA-125 als Tumormarker	10
2.7.1 Geschichte des CA-125	10
2.7.2 Molekularstruktur	11
2.7.3 Sekretionsmechanismus	11
2.7.4 Interaktionen	12
2.7.5 Interpretation	14
2.8 Fragestellung	16
3. Material und Methodik	17
3.1 Beschreibung des Patientinnenkollektivs	17
3.2 Statistische Auswertung	18
4. Ergebnisse	20
4.1 Beschreibung des Patientinnenkollektivs	20
4.1.1 Altersverteilung des Kollektivs	20
4.1.2 Menopausenstatus des Kollektivs	21
4.1.3 Tumormarker	22
4.2 CA-125 Serumkonzentration und sonographischer Befund	23
4.2.1 Auffälligkeiten im Sonographiebefund und Altersverteilung	23
4.2.2 Auffälligkeiten im Sonographiebefund und CA-125 Serumkonzentration	26

4.2.3	CA-125 Serumkonzentration und Vorhandensein von freier Flüssigkeit	28
4.2.4	CA-125 Serumkonzentration und Größe der Auffälligkeiten im Sonographiebefund	28
4.2.5	Sonographische Auffälligkeiten und Ovarialkarzinom	29
4.2.6	Sonographisch freie Flüssigkeit und Ovarialkarzinom	29
4.3	CA-125 Serumkonzentration und Histologie	30
4.3.1	Histologischer Ovar-Befund und Alter	30
4.3.2	Histologischer Ovar-Befund und CA-125 Serumspiegel	30
4.3.3	Genereller histologischer Befund und CA-125 Serumspiegel	31
4.3.4	Dignität von Tumoren außerhalb des Ovars und CA-125 Serumspiegel	32
4.3.5	Genereller histologischer Befund und CA-125 Serumspiegel >100 U/ml	32
4.3.6	Histologischer Ovar-Befund und CA-125 Serumspiegel >100 U/ml	32
4.4	Beschreibung des Kollektivs abhängig von der Höhe der CA-125 Werte	33
4.5	Beschreibung des Patientinnenkollektivs abhängig von weiteren Diagnosen	35
5.	Diskussion	37
5.1	Tumorbiologie des Ovarialkarzinoms	39
5.2	Klinische Prognosefaktoren	42
5.2.1	Alter bei Primäroperation	42
5.2.2	Vorhandensein/ Fehlen von freier Flüssigkeit	44
5.3	CA-125 als Prognosefaktor	45
5.4	CA-125 Serumspiegel	47
6.	Literaturverzeichnis	51
7.	Danksagung	59
8.	Lebenslauf	60

Abkürzungsverzeichnis

BRCA:	Breast Cancer Gene
CA:	Cancer Antigen
EGF:	Endothelial Growth Factor
FIGO:	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
RKI:	Robert-Koch-Institut
SD:	Standard Deviation (Standardabweichung)
TNM-Stadium:	Tumorstadium/Lymphknotenbeteiligung/Fernmetastasen
UICC:	Union Internationale Contre le Cancer
WHO:	World Health Organisation

1. Zusammenfassung

Vor mehr als 20 Jahren entdeckten Bast et al. den Tumormarker CA-125. Seit über zwei Jahrzehnten wird er nun bereits im klinischen Alltag eingesetzt, und doch sind sich die Fachleute über die prognostische Bedeutung des präoperativ bestimmten CA-125-Wertes noch nicht einig.

Dem Einsatz von Tumormarkern zur Prognoseabschätzung wird immer mehr Aufmerksamkeit zuteil. Patientinnen könnten gegebenenfalls frühzeitig von den Nebenwirkungen einer ineffizienten Chemotherapie befreit werden, sollte die postoperative Tumormarker-Kinetik auf ein mangelndes Therapie-Ansprechen beziehungsweise auf ein mögliches Rezidiv hinweisen.

Dies stellt einen wichtigen, ergänzenden Prognosefaktor zu den bereits etablierten wie dem FIGO-Stadium oder der Größe des postoperativen Resttumors dar.

In dieser Arbeit wurde die prognostische Aussagekraft der CA-125-Serumkonzentration analysiert.

Die vorliegende Studie basiert auf Krankenakten von 223 Patientinnen, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2012 in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universität des Saarlandes die CA-125 Serumkonzentration bestimmt wurde. Die Bestimmung des Markers erfolgte bei allen Frauen mit bestehendem Verdacht auf eine maligne Erkrankung nach der Feststellung unklarer abdomineller Raumforderungen. Die präoperative Bestimmung des Tumormarkers CA-125 galt als Einschlusskriterium.

Die hier aufgeführte retrospektive Studie untersucht unter anderem die Abhängigkeit des Markers von Histologie, freier Flüssigkeit, Alter, Sonographiebefund und der Größe einer ovariellen Raumforderung.

In dieser Arbeit konnte eine hochsignifikante Korrelation zwischen der Höhe des Tumormarkers und der histologischen Dignität des Ovarbefundes nachgewiesen werden ($p < 0,001$).

Des Weiteren wurde eine signifikante Korrelation ($p=0,001$) zwischen präoperativ bestimmter CA-125 Konzentration und dem Vorhandensein freier Flüssigkeit festgestellt.

Prospektiv sollten weitere Marker zur Ergänzung des Standardmarkers CA-125 bestimmt werden, die es ermöglichen, dessen Aussagekraft zu erweitern. Zur Erkennung epithelialer Ovarialkarzinome konnte man in den letzten Jahren circa 30 neue Tumormarker identifizieren, deren Nutzen bei der Früherkennung jedoch erst noch genauer untersucht werden muss. Eine vielversprechende Rolle in der Verbesserung der Sensitivität sowie der Spezifität in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms ist dem HE4 zuzusprechen. Die Kombination von HE4 und von CA-125 zeichnete sich in bisherigen Studien durch eine höhere Genauigkeit in der Tumordiagnostik aus als die bisherige alleinige Bestimmung des Standardmarkers.

Summary: Significance of the preoperatively determined CA-125

More than 20 years ago, the tumour-related antigen CA-125 was discovered by Bast et al.

Although this tumour marker has been applied in the management of epithelial ovarian cancer for two decades now, there is ongoing scientific debate on its role as a prognostic factor.

The value of tumour markers as indicators of prognosis is currently gaining importance as they can be used to monitor response of ovarian cancer during therapy. The early detection of therapy failure or the early diagnosis of relapse may facilitate the decision to save patients from the trouble of inefficient treatments.

The identification of new prognostic factors complementary to the established ones, such as FIGO stage or initial remaining tumour after surgery, constitutes a very important and much needed progress in the epithelial ovarian cancer screening.

There are many controversial opinions about the prognostic significance of the preoperatively determined CA-125 serum concentration. Thus it is important to gain further scientific evidence to determine its value in clinical usage.

The following study is based on medical records of 223 patients, treated in the gynaecological hospital of Saarland University during the period from 01.01.2010 to 31.12.2012 and includes patients whose CA-125 serum level has been determined because of a suspicious finding regarding the ovaries, suggestive to be malignant. The determination prior to surgical intervention was considered an inclusion criterium for this study.

This retrospective study includes the examination of correlations of serum level and histopathological report, the presence of ascites, the age, the sonographic findings as well as the size of an ovarian mass.

By analysing the correlation coefficients, it was possible to reveal statistically significant relations regarding preoperative CA-125 serum concentration and the presence of malignant findings on the ovaries ($p < 0,001$).

Furthermore, a significant correlation between the preoperative CA-125 serum concentration and the presence of ascites has been proved ($p=0,001$).

In order to support this standard marker, additional markers should be identified, which help to improve the clinical significance of CA-125. In regards to epithelial ovarian cancer, about 30 new tumour markers have recently been identified, but their clinical use as prognostic factors is not yet proved and has to be examined. A promising role is dedicated to the human epididymis protein 4 (HE4). In previous studies, combined measurements of CA-125 and HE4 allowed higher accuracy in diagnosis of ovarian cancer as the simultaneous use of both markers increased the tumour marker sensitivity.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie des Ovarialkarzinoms

Das Ovarialkarzinom ist der zweithäufigste maligne Genitaltumor der Frau in Deutschland (Robert Koch-Institut 2013, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2008). Nach Mamma-, Darm-, Bronchial- und Pankreaskarzinom steht es an fünfter Stelle in der Statistik der bösartigen Erkrankungen der Frau (Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland, 2008).

Laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten gab es 2010 in Deutschland 7790 Fälle von Neuerkrankungen, sowie 5599 Sterbefälle aufgrund eines Ovarialkarzinoms.

Derzeit handelt es sich beim Ovarialkarzinom um die häufigste Todesursache aller gynäkologischen Malignome in Relation zur Anzahl der Erkrankungen (Sabbatini et al. 2013).

Verglichen mit anderen Krebsarten ist die Überlebensrate der Patientinnen, welche an Eierstockkrebs erkrankt sind, eher schlecht. Laut aktuellen Zahlen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate etwa 42 % (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2013, Robert-Koch-Institut, 2013).

Dies ist dadurch bedingt, dass sich das Ovarialkarzinom nur sehr selten durch eine Frühsymptomatik bemerkbar macht, bzw. nur unspezifische Symptome wie zum Beispiel Bauchschmerzen, Vergrößerung des Bauchumfangs, Blutungen, verstärkter Harndrang oder Völlegefühl auftreten (Bankhead et al. 2005).

Wird die Diagnose im FIGO Stadium I gestellt, kann die Patientin in 90 % der Fälle geheilt werden. Hier gilt aber zu erwähnen, dass eine frühe Diagnosestellung sehr selten ist und nur in 25 % aller Fälle erfolgt. Häufig wird das Ovarialkarzinom erst in späteren Stadien, FIGO III und IV diagnostiziert. In diesen Fällen beträgt das Langzeitüberleben lediglich 30 % (Bast 2004).

Ovarialkarzinome treten in jedem Lebensalter auf. Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms nimmt bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich zu. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei

69 Jahren (Robert Koch-Institut, 2013, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2008).

2.2 Klassifikation:

Die Hauptgruppe aller malignen Ovarialtumore bilden mit 90 % die epithelialen Tumoren. Daneben existieren noch die Keimstrangstroma-Tumoren mit 5-8 % Vorkommen, sowie die Keimzelltumoren mit 3-5 % (Dickersin und Scully 1998).

Die Mehrzahl der Ovarialmalignome stellt die Gruppe der Karzinome dar.

Laut WHO-Klassifikation lassen sich folgende Ovarialkarzinome histologisch unterscheiden (Scully 1999):

1. Seröse Adenokarzinome
2. Muzinöse Adenokarzinome
3. Endometroide Adenokarzinome
4. Klarzellige Adenokarzinome
5. Transitionalzellige Karzinome
6. Plattenepithelkarzinome
7. Epitheliale Mischtumoren
8. Undifferenzierte Karzinome

Seröse Tumoren haben die schlechteste Prognose, bedingt durch eine frühzeitige Metastasierung, und sind die häufigste Form der Ovarialkarzinome mit bis zu 30-70 % aller Diagnosen (Hamed et al. 2013).

2.3 Stadieneinteilung

Basierend auf den operativen und klinischen Befunden gibt es zwei verschiedene Systeme zur Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms. Zum einen die FIGO-Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (seit 1964), zum anderen die TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (seit 1968). Diese beiden Systeme sind aufeinander übertragbar (Wittekind et al. 2002, Kreienberg et al. 2009).

2.3.1 Die TNM- Klassifikation

In der TNM Klassifikation wird das Tumorstadium nach folgenden drei Hauptkriterien beurteilt:

1. Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T)
2. Lymphknotenbeteiligung (N)
3. Nachweis von Metastasen (M)

2.3.2 Die FIGO-Klassifikation

In der FIGO-Klassifikation werden die Ovarialkarzinome je nach Ausbreitung eingeteilt.

FIGO I: Tumor auf die Ovarien begrenzt

FIGO II: Tumor der Ovarien und Ausbreitung im Becken

FIGO III: Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens oder regionäre Lymphknoten-Metastasen

FIGO IV: Fernmetastasen ausschließlich Peritonealmetastasen

Das Tumorwachstum kann sich auf die Ovarien beschränken (frühes Stadium FIGO I), jedoch kommt es oft frühzeitig über das kleine Becken zu einer Absiedlung in die freie Bauchhöhle mit Befall des Omentum majus und Bildung einer Peritonealkarzinose, Aszites und Fernmetastasen (Haag et al. 2012).

2.4 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des Ovarialkarzinoms konnte bisher nicht vollständig geklärt werden, als Risikofaktoren gelten derzeit unter anderem: hohes Alter, Infertilität, Nulliparität, Adipositas, Hormonersatztherapien (vor allem Östrogenmonoersatztherapien) bei postmenopausalen Frauen (Cetin et al. 2008). Als protektive Faktoren gelten lange Stillzeit, viele Schwangerschaften, Tubenligatur sowie die orale hormonelle Kontrazeption (Jordan et al. 2008).

Des Weiteren kann eine familiäre Prädisposition bestehen. Frauen, deren Verwandte ersten Grades bereits Brust- oder Eierstockkrebs hatten, haben ein erhöhtes Risiko an einem Mamma- bzw. einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Diese genetische Prädisposition beruht auf Mutationen des BRCA-1 Gens (Breast Cancer Gene 1, Chromosom 17). Das Risiko bis zum 70. Lebensjahr an Eierstockkrebs zu erkranken beträgt bei BRCA-1 Mutationsträgerinnen 39 %, bei BRCA-2 immerhin noch 11 % (Antoniou et al. 2003).

Eine prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie bei gesunden Mutationsträgerinnen nach Abschluss der Familienplanung resultiert in einer 80-prozentigen Reduktion des Risikos an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (Rebbeck et al. 2009).

2.5 Diagnostik

Durch die fehlende Frühsymptomatik werden circa 75 % der Diagnosen erst in den FIGO Stadien III und IV gestellt, also dann, wenn eine Metastasierung bereits erfolgt ist (Bast 2004).

Bei unklaren Unterbauchbeschwerden, unregelmäßiger Menstruation, Zunahme des Leibesumfangs, Aszites, Übelkeit oder Abgeschlagenheit sollte die Verdachtsdiagnose Unterbauchtumor stets in Erwägung gezogen werden (Bankhead et al. 2005). Bei Verdacht auf ein Ovarialkarzinom erfolgt routinemäßig eine Tumormarkerbestimmung (CA-125 Serumkonzentration).

Bei der gynäkologischen Palpationsuntersuchung wird geprüft, ob eine tastbare Raumforderung vorliegt. Die transvaginale Sonographie wird zur Sicherung des klinischen Verdachtes durchgeführt. Solide, echoreiche Raumforderungen, Vorwölbung oder Überschreitung der Organgrenze des Ovars, unregelmäßige Binnenechos (solide

und zystische Anteile) sowie das Vorliegen freier Flüssigkeit (Aszites) lassen auf ein Karzinom schließen (Haag et al. 2012). Eine pathologische Vaskularisation des Adnexbefundes kann mittels Farbdopplersonographie nachgewiesen werden (Gavalas et al. 2013).

Um die Beteiligung anderer Organe beurteilen zu können, bezieht man sich in der Regel auf zusätzliche bildgebende Verfahren wie Computertomographie oder Magnetresonanztomographie (Lorenzen 1996).

Die endgültige Diagnose wird im klinischen Alltag aber erst nach der Operation und anschließender histologischer Untersuchung gestellt (Meyer und Rustin 2000).

2.6 Therapie

Das derzeitige Therapiekonzept umfasst eine möglichst radikale Primäroperation mit dem Ziel einer kompletten Entfernung des Primärtumors (Debulking) und aller intraperitonealen Metastasen, gefolgt von einer Chemotherapie (Carboplatin/Paclitaxel) (Moon et al. 2013). Die Operation dient als Grundlage der FIGO-Klassifikation.

Bei etwa der Hälfte der Patientinnen treten im Laufe der Zeit Rezidive auf. Bei Rückfällen ist bisher keine Heilung möglich. Im Durchschnitt leben Frauen nach klinisch apparent werdendem Rezidiv nur noch 12-18 Monate (Bast 2010). Häufig lässt sich das Ansprechen auf eine Chemotherapie nur unzureichend voraussagen (Bast 2010).

Die Gesamtüberlebensrate sowie der Verlauf bei Diagnosestellung eines Ovarialkarzinoms wurden bereits in Studien untersucht (Chiang et al. 2014). Mehrere Risikofaktoren waren Gegenstand dieser Untersuchungen, unter anderem auch der Tumormarker CA-125.

2.7 CA-125 als Tumormarker

2.7.1 Geschichte des Tumormarkers

Aufgrund der sehr schwierigen Diagnosestellung des Ovarialkarzinoms ist man stets auf der Suche nach neuen nicht invasiven Methoden zur Frühdiagnostik. Derzeit gehören die transvaginale Ultraschalluntersuchung sowie die Bestimmung des CA-125 zu den Standarduntersuchungen.

Das CA-125 ist ein tumorassoziiertes Oberflächenantigen, welches von Bast et al. 1981 entdeckt wurde. Die Arbeitsgruppe um Robert Bast entwickelte daraufhin den monoklonalen Antikörper OC-125, welcher der Antikörperklasse IgG angehört. Das Cancer-Antigen 125 reagiert mit dem murinen Antikörper mittels Hybridisierungstechnik und kann anschließend im Radioimmunoassay nachgewiesen werden (Bast et al. 1983). Dieser neu entwickelte Antikörper war in der Lage, in die Blutzirkulation abgegebenes Antigen maligner Ovarialtumoren zu erkennen, und eignete sich daher als Serومتumormarker.

Bei diesem Antigen CA-125 handelt es sich um ein hochmolekulares Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 200 000 Dalton (Davis et al. 1986). Es ist hauptsächlich mit epithelialen Tumoren assoziiert, produziert wird es unter anderem auch vom Endometrium. Im Prinzip kann es in allen Geweben nachgewiesen werden, welche ihren Ursprung in den Müller Gängen haben, so zum Beispiel im Tubenendothel oder in den mesothelialen Zellen des Peritoneums, des Perikards und der Pleura (Kabawat et al. 1983).

Studien haben gezeigt, dass das CA-125 in 90 % der Fälle bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erhöht ist, sowie bei 40 % der Patienten, die an einem intraabdominalen Primärtumor leiden (Tuxen et al. 1995).

Die Erhöhung der CA-125 Serumkonzentration beruht auf einer Gefäßinvasion, Gewebszerstörung, sowie einhergehenden entzündlichen Prozessen im Rahmen der malignen Erkrankung (Meyer und Rustin 2000).

2.7.2 Molekularstruktur des CA-125

Erst zwei Jahrzehnte nachdem Bast et al. das CA-125 entdeckt hatten, gelang es den Wissenschaftlern Yin et al. und O'Brien et al. die Molekularstruktur dieses Antigens aufzuklären (Yin und Lloyd 2001, O'Brien et al. 2002). Aus der Zelllinie eines Ovarialkarzinoms isolierten Yin und Lloyd das Muzin 16 (MUC 16), eine lange partielle cDNA, gleichbedeutend mit einer neuen Muzinspezies, und klonierten dieses. Yin et al. konnten 2002 die Identität von Muzin 16 und CA-125 bestätigen, indem sie CA-125 negative Zellen mit Muzin 16 cDNA transfizierten und diese daraufhin CA 125 synthetisierten (Yin et al. 2002). Basierend auf den Studien von Yin und Lloyd, handelt es sich beim CA-125 Antigen um ein großes Muzin ähnliches Glykoprotein, das laut O'Brien durch eine transmembranäre Domäne im Epithel verankert ist und durch enzymatische Prozesse, genauer durch Serin-Threonin- oder Tyrosin-abhängige Phosphorylierung, in Form löslicher Fragmente in den Extrazellulärraum freigesetzt wird (Yin und Lloyd 2001, O'Brien et al. 2002).

2.7.3 Sekretionsmechanismus

Über den genauen Sekretionsmechanismus herrscht derzeit kein Konsens. Fest steht, dass die ovariellen Tumorzellen das CA-125 sezernieren (Yin und Lloyd 2001).

Laut O'Brien et al. erfolgt die Freisetzung von CA-125 von der Zelloberfläche aller Wahrscheinlichkeit nach durch eine zytoplasmatische Phosphorylierung, der eine proteolytische Spaltung nahe der Plasmamembran folgt, welche die Freisetzung in den Extrazellulärraum ermöglicht (O'Brien et al. 2002).

Andere Autoren haben erwogen, dass die CA-125 Sekretion durch Wachstumsfaktoren des Typs EGF stimuliert wird, möglicherweise durch den EGF Rezeptor, eine Tyrosin-Kinase (O'Brien et al. 1998).

2.7.4 Interaktionen

Die Entdeckung der Struktur des CA-125 ermöglichte es auch erstmals, dessen Funktionen zu untersuchen. Seelenmeyer et al. gingen davon aus, dass die Anordnung der glykosylierten Ketten des CA-125 den Interaktionsmodus beeinflussen kann (Seelenmeyer et al. 2003). Muzine sind fähig, sich an verschiedene Zuckermoleküle zu binden, so zum Beispiel an die Selektine, die Galektine oder das Mesothelin (Bouanène und Miled 2009). So hat die Arbeitsgruppe um Seelenmeyer festgestellt, dass das CA-125 ein Rezeptor für Galektin-1 darstellt, da Fragmente des Cancer Antigens spezifisch an humanes Galektin-1 binden (Seelenmeyer et al. 2003).

Interaktion CA-125-Galektin

Das Galektin-1 ist ein lösliches β -Galaktosid bindendes Lektin der extrazellulären Matrix. Die Wechselwirkung CA-125 - Galektin ist abhängig von der Präsenz der β - Galaktose in der oligosaccharidischen Kette des Glykoproteins CA-125. Die Interaktion erfolgt vorzugsweise mit dem Galektin-1, das ebenfalls vorkommende Galektin-3 wird in der Regel nicht gebunden (Bouanène und Miled 2009). Die zelluläre Reaktion auf eine erhöhte Galektin-1 Konzentration beinhaltet eine Änderung des proliferativen Verhaltens der Zelle, der Regulation der Überlebenszeit (Apoptose) sowie der Regulation der Zelladhäsion (He und Baum 2004). Es konnte gezeigt werden, dass die Galektin-1 Konzentration ($100 \mu\text{g/ml}$) bei allen Zelllinien des menschlichen Ovarialkarzinoms erhöht ist (van den Brûle et al. 2003).

Aufgrund der Glykoproteinstruktur des CA-125 beinhalten mögliche Liganden Lektine der Extrazellulärmatrix, wie die β -Galaktoside. Die Galektine 1 und 3 werden im Vergleich zu den gesunden Geweben in verschiedenen tumoralen Zelllinien überexprimiert (Berberat et al. 2001).

Das CA-125, welches von Tumorzellen abstammt, enthält auf seiner Oberfläche mehr als das 10-fache an Galektin-1 als das Antigen, welches nicht von tumoraler Abstammung ist (Seelenmeyer et al. 2003).

Interaktion CA-125-Mesothelin

Das Mesothelin ist ein Antigen, das sich auf normalen mesothelialen Zellen befindet. Bei mehreren humanen Tumorerkrankungen wird es überexprimiert, unter anderem beim ovarialen Adenokarzinom (Rump et al. 2004). Um die molekulare Wechselwirkung des CA-125 und des Mesothelins zu klären, haben Lu et al. das Vorhandensein der Antigene in aufeinanderfolgenden Serien-Paraffinschnitten einer Ovarialkarzinom-Biopsie untersucht. Der Gebrauch mehrerer Tumormarker gleichzeitig vermag einen Großteil an Ovarialtumoren in einem frühen Stadium zu diagnostizieren. Das Mesothelin wird als einer dieser Marker in Erwägung gezogen (Lu et al. 2004).

Darauf basierend, dass eine lösliche Form des Mesothelins sich an die Zelllinien des Ovarialkarzinoms OVCAR-3 bindet, hat man cDNA isoliert, die für dieses Protein kodiert. Die Peptide, die durch diese cDNA Fragmente kodiert werden, binden das CA-125. Der Antikörper Antimesothelin blockiert die Bindung der OVCAR-3 Zellen, welche das CA-125 exprimieren, an die endothelialen Mesothelin exprimierenden Zelllinien (Scholler et al. 1999).

In einer Studie haben Armin et al. bewiesen, dass die Wechselwirkung zwischen dem Mesothelin und dem CA-125 auf einer zellulären Adhäsion beruht, und dass diese beiden Moleküle in den Metastasen des Ovarialkarzinoms koexprimiert werden. Durch die Bindung an das Mesothelin kann das CA-125 zu einer peritonealen Metastasierung führen. Das CA-125, welches nicht von Tumorzellen abstammt, ist nicht an das Mesothelin gebunden (Rump et al. 2004).

Aufgrund seiner erhöhten Expression bei den nicht-muzinösen Karzinomen des Ovars und seines Fehlens bei anderen Tumoren, welche mit dem ovarialen Adenokarzinom verwechselt werden können, eignet sich das Mesothelin zur Differentialdiagnose (Bouanène und Miled 2009, Lu et al. 2004).

2.7.5 Interpretation des CA-125

Die Interpretation des CA-125 Werts gestaltet sich teilweise schwierig, da dieser Wert auch durch andere Einflüsse erhöht sein kann. Der Schwellenwert beträgt 35 U/ml. Erhöhte Werte bis zu 65 U/ml Serum können zum Teil auch bei anderen malignen Erkrankungen festgestellt werden, welche Organe wie das Pankreas, die Brust, das Kolon, die Blase oder die Lunge betreffen. Stark erhöhte Werte sind zum Beispiel auch bei Patienten mit Leberzirrhose zu messen, einhergehend mit Aszites (Durdević et al. 2010). Auch Endometriose oder entzündliche gynäkologische Prozesse können den Marker ansteigen lassen (Asher et al. 2010). Ruibal et al. wiesen in einer Studie nach, dass 9 von 12 Frauen mit Verdacht auf Peritonitis Werte >65 U/ml aufwiesen, wobei bei zwei Frauen sogar die 500 U/ml Grenze überschritten wurde (Ruibal et al. 1984).

Erhöhte Werte müssen also nicht zwangsläufig auf ein malignes Geschehen hindeuten, sondern können auch bei benignen Befunden festgestellt werden. So weisen einige Frauen während des Menstruationszyklus CA-125-Fluktuationen auf, zum Teil werden auch erhöhte Serumkonzentrationen während der Schwangerschaft gemessen. Das CA-125 ist daher ein unzuverlässiger Tumormarker bei prämenopausalen Frauen (Guppy und Rustin 2002).

Es liegt nahe, dass daher die Interpretation einzelner bestimmter Werte weitaus weniger aussagekräftig ist als die serielle Bestimmung dieses Tumormarkers um einen Verlauf zu dokumentieren (Riedinger 2007).

Der CA-125-Wert gibt derzeit Aufschluss über den Therapieerfolg sowie den Verlauf eines Ovarialkarzinoms und dient zur Erkennung eines Rezidivs (Bouanène und Miled 2009).

Das CA-125 eignet sich nur bedingt zur Diagnosestellung, da es in nur 50-60 % aller Fälle im FIGO Stadium I erhöht ist. Eine Verbesserung der Spezifität kann erreicht werden, indem man die Bestimmung des CA-125 mit Ultraschalluntersuchungen sowie sequentiellen Bestimmungen kombiniert. Tatsächlich kann das CA-125 bereits 10-60 Monate vor der konventionellen Diagnosestellung erhöhte Werte aufweisen (Bast 2004).

Sequentielle Bestimmungen können es ermöglichen, maligne von benignen Geschehen zu unterscheiden. Bast et al. haben beschrieben, dass bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom das CA-125 exponentiell ansteigt, wohingegen es bei Patientinnen mit einem benignen Geschehen eher dazu neigt konstant zu bleiben (Bast 2004).

Eine besonders wichtige Rolle kommt dem CA-125 als Rezidiv-Parameter zu. Laut Bast et al. gehen steigende Serumkonzentrationen den Symptomen eines Rezidivs in 70 % der Fälle um 3-5 Monate voraus (Bast 2010). Was die Therapiekontrolle angeht, so kann man, laut Guppy und Rustin, bei einem symptomlosen Patienten einen stetigem Rückgang der Markerkonzentration als Therapieerfolg deuten (Guppy und Rustin 2002).

Wenn man die CA-125 Konzentrationen zum Deuten des Krankheitsverlaufs benutzen möchte, gilt es, die Halbwertszeit des CA-125 zu beachten. Nach dem sogenannten Chirurgischen Debulking kann die Serumkonzentration temporär ansteigen. Die Halbwertszeit beträgt circa sechs Tage. Daher ist es wichtig, dass im Anschluss an einen operativen Eingriff oder eine Aszites-Drainage der Tumormarker, nach einem initialen Anstieg, binnen 3-6 Wochen zu sinken beginnt. Dies ist in der Regel der Zeitpunkt des Beginns einer Chemotherapie, so dass man den anfänglichen Abfall der Serumkonzentration als Ergebnis der Kombination von Chirurgie und Chemotherapie werten kann (Guppy und Rustin 2002).

Als kontrollbedürftig gelten postmenopausale Frauen mit Werten >35 U/ml bzw. >200 U/ml bei prämenopausalen Frauen (Gostout und Brewer 2006). Liegt zudem eine positive Familienanamnese vor, weist die Patientin Aszites auf, oder besteht ein auffälliger Sonographiebefund mit Vorhandensein einer soliden Komponente, Septierungen oder nachweislicher Blutversorgung einer solchen Raumforderung, sollte die Patientin unbedingt gynäkologisch untersucht werden (Gostout und Brewer 2006).

2.8 Fragestellung

Die Prognose des Ovarialkarzinoms gestaltet sich derzeit schwierig, sie ist von mehreren klinischen Faktoren abhängig. Hierzu zählen das Alter der Patientin, das FIGO Stadium, die Größe des Resttumors nach der Primäroperation, Vorhandensein oder Fehlen von Aszites und der histologische Befund des Tumorgewebes (Clark et al. 2001). Die einzuleitende Behandlung orientiert sich an diesen Faktoren, der Therapieerfolg variiert jedoch sehr stark. Die Verbesserung der Prognoseabschätzung erfordert das Untersuchen neuer möglicher Faktoren, große Hoffnungen werden dabei in die Tumormarkerserologie gelegt. Kombinationen mehrerer möglicher Markerkombinationen wurden bereits klinisch untersucht.

Über den derzeitigen in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms verwendeten Standardmarker CA-125 herrscht bisher kein Konsens hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft. Hier setzt die vorliegende Arbeit an.

Diese Studie untersuchte inwiefern erhöhte präoperativ bestimmte CA-125 Serumkonzentrationen mit der postoperativ festgestellten Histologie korrelieren.

Des Weiteren sollte ein Beitrag in der Frage geleistet werden, ob sich das CA-125 in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms als Prognosefaktor eignet.

3. Material und Methoden

3.1 Beschreibung des Patientinnenkollektivs

In der Studie wurden alle Patientinnen der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Universität des Saarlandes eingeschlossen, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2012 der CA-125 Wert präoperativ bestimmt wurde.

Mit Hilfe des Computersystems des Zentrallabors wurden alle diese Patientinnen herausgesucht. Anhand der Patientenakten wurden daraufhin Tabellen erstellt, welche folgende Angaben umfassten:

- CA-125 Serumkonzentration, präoperativ
- Menopausenstatus / Zyklusanamnese
- Auffälligkeiten im sonographischen Befund
- Ausdehnung vorhandener Auffälligkeiten
- Vorliegen von Aszites nach sonographischem Befund
- Alter bei Operation
- Durchführung einer Adnexektomie im Rahmen der onkologischen Operation
- Histologischer Befund
- Endgültige Diagnose nach histologischem Befund

Basierend auf den erhobenen Daten wurde die Freisetzung des Tumormarkers CA-125 in Abhängigkeit von Alter, Histologie, Sonographie, Größe der Auffälligkeiten im Sonographie-Befund, Menopausenstatus und freier Flüssigkeit untersucht.

Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Arbeit, nach Sammlung der oben aufgeführten Daten wurden die Ergebnisse statistisch ausgewertet.

3.2 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden tabellarisch in Excel als Variablen verschlüsselt und anschließend mit dem OpenSource –Programm SOFA Statistics 1.4.2 (Paton-Simpson & Associates Ltd., New Zealand, 2014) ausgewertet.

Es wurden anhand verschiedener Variablen Häufigkeiten errechnet und mit Hilfe von Häufigkeitstabellen und Diagrammen graphisch dargestellt.

Bei der statistischen Auswertung wurden folgende Methoden angewendet:

Mann Whitney U Test, Kruskal-Wallis H Test, Chi-Quadrat Test, Spearman's Test of Linear Correlation.

Für sämtliche Indizes wurden die Mittelwerte +/- Standardabweichung berechnet, außerdem wurden der Medianwert sowie Minimum und Maximum bestimmt.

Um festzustellen, ob die Unterschiede zwischen Gruppen mit normalverteilten ordinalskalierten Daten signifikant waren, wurde der Mann-Whitney-U Test angewandt. Beim Mann-Whitney-U Test handelt es sich um einen Rangsummentest. Die Berechnung der Teststatistik basiert auf dem Vergleich von zwei Rangreihen. Mit diesem Test können die Mittelwertsunterschiede von zwei unterschiedlichen Stichproben untersucht werden (Guo et al. 2013).

Sollte untersucht werden, ob sich mehr als zwei 2 Stichproben signifikant voneinander unterschieden, fand der Kruskal-Wallis-H Test Anwendung. Der Kruskal-Wallis-H Test ist eine Erweiterung des Mann-Whitney-U Tests für zwei unabhängige Stichproben (Guo et al. 2013).

Der Chi-Quadrat-Test wird zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen bei Variablen mit nominalem Skalenniveau eingesetzt.

Unter der Rangkorrelation nach Spearman versteht man die Korrelation zweier ordinalskalierter Variablen. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman bestimmt den Zusammenhang zwischen 2 ordinalskalierten Merkmalen.

Für jeden Korrelationskoeffizienten wurde in dieser Studie das Signifikanzniveau p angegeben. Korrelationskoeffizienten mit einer Signifikanz $< 0,01$ wurden in der vorliegenden Studie als statistisch signifikant, $< 0,001$ als hochsignifikant gewertet.

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientinnenkollektivs

4.1.1 Die Altersverteilung des Kollektivs

Abbildung 1 dient der Darstellung der Altersverteilung des untersuchten Kollektivs (N= 223) zum Zeitpunkt der Operation.

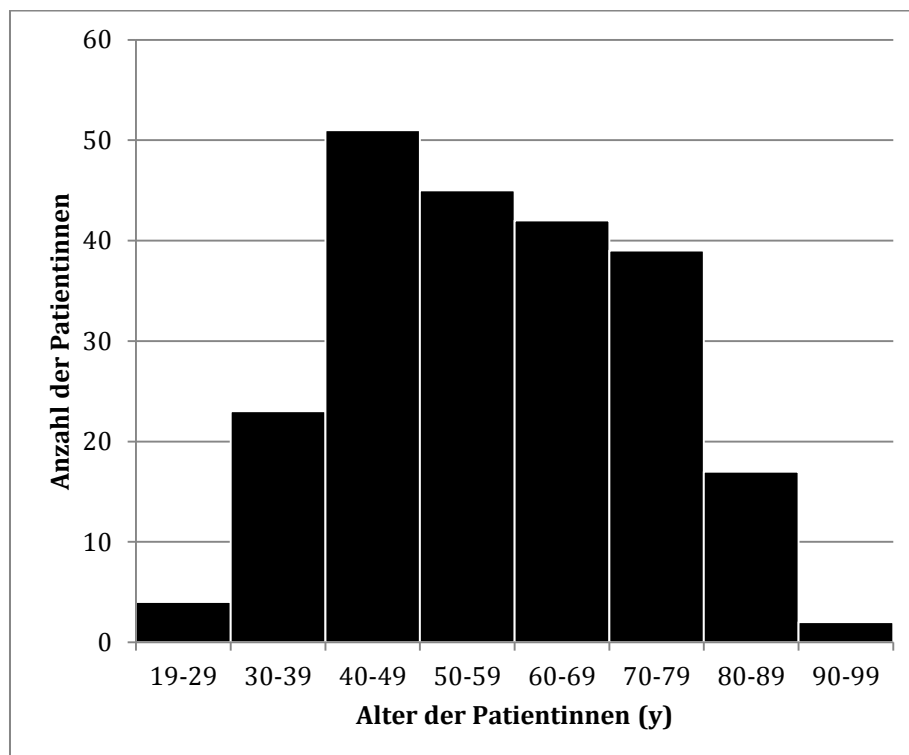


Abbildung 1: Altersverteilung der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation

Das Durchschnittsalter betrug 57,59 Jahre. Die jüngste Patientin war 19 Jahre alt, die älteste 95.

Alter (y)				
Mean ± SD	Median	N	Min	Max
57,59 ± 15,45	57	223	19	95

Tabelle 1: Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation

4.1.2 Menopausenstatus des Kollektivs

Das Gesamtkollektiv bestand aus 223 Patientinnen.

71 Patientinnen (31,83 %) waren prämenopausal, 122 Patientinnen (54,71 %) waren postmenopausal. In 30 Fällen (13,45 %) war der Menopausenstatus nicht erhoben worden.

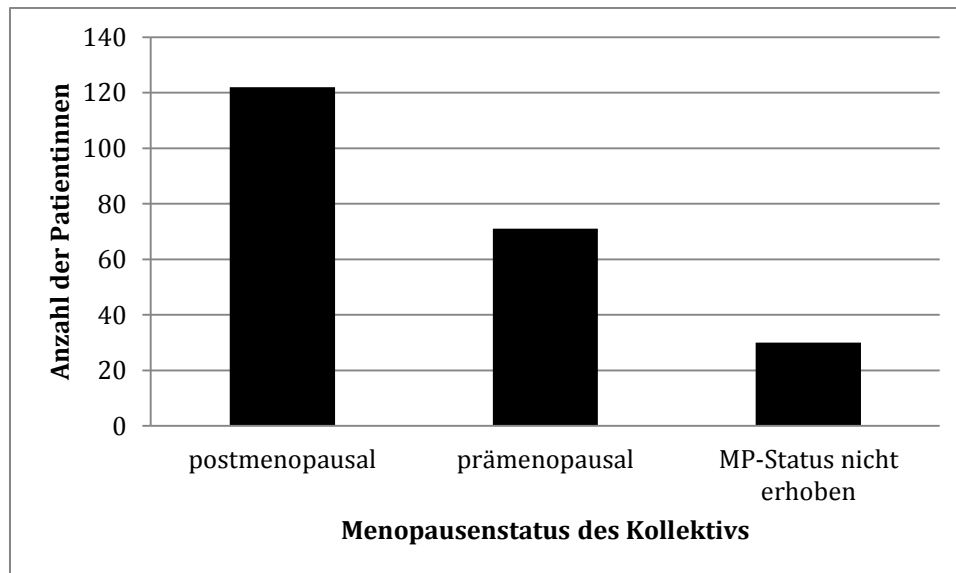


Abbildung 2: Darstellung der Verteilung des Menopausenstatus im Gesamtkollektiv

4.1.3 Tumormarker

Der Median des bei allen Patientinnen (N=223) präoperativ bestimmten Tumormarkers CA-125 lag bei 23,32 U/ml.

Die geringste Konzentration betrug 5,19 U/ml, die höchste 11854 U/ml.

CA-125 (U/ml)				
Mean \pm SD	Median	N	Min	Max
216,53 \pm 930,83	23,32	223	5,19	11854

Tabelle 2: Präoperativ bestimmte CA-125 Serumkonzentrationen

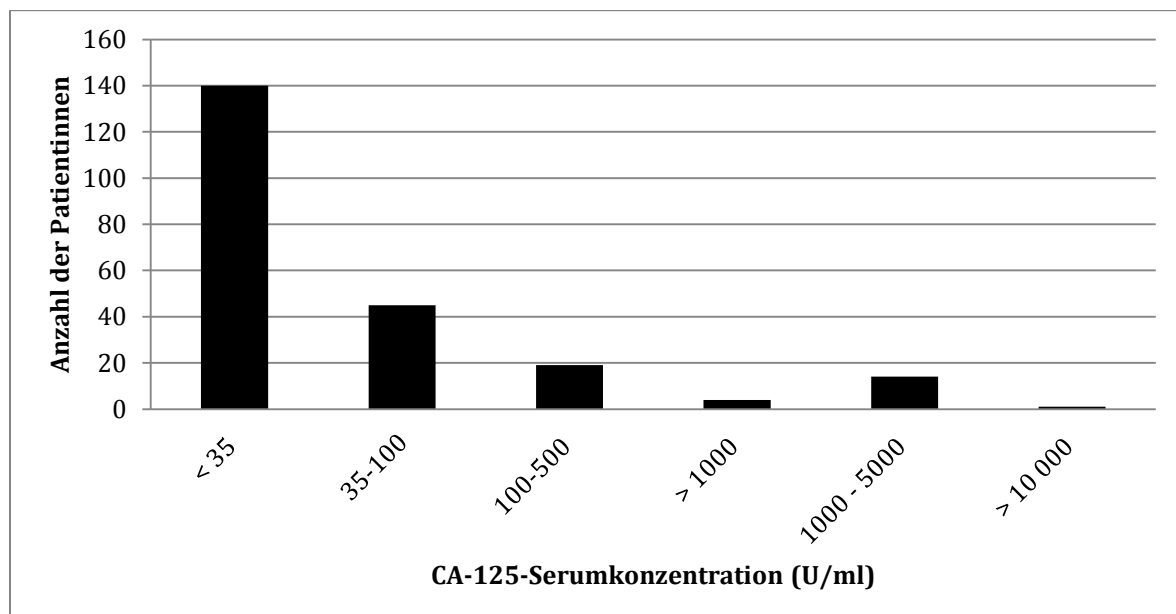


Abbildung 3: Darstellung der CA-125-Serumkonzentration (U/ml)

4.2 CA-125 Serumkonzentration und sonographischer Befund

4.2.1 Auffälligkeiten im Sonographiebefund und Altersverteilung

In 199 Fällen (89,24%) wurde eine sonographische Untersuchung durchgeführt. Aufgrund des Postmenopausenstatus konnten die Ovarien in N=75 Fällen (37,69%) nicht dargestellt werden. In 24 Fällen (10,76%) lag kein Sonographiebefund vor. Folgende Abbildung soll einen Überblick verschaffen:

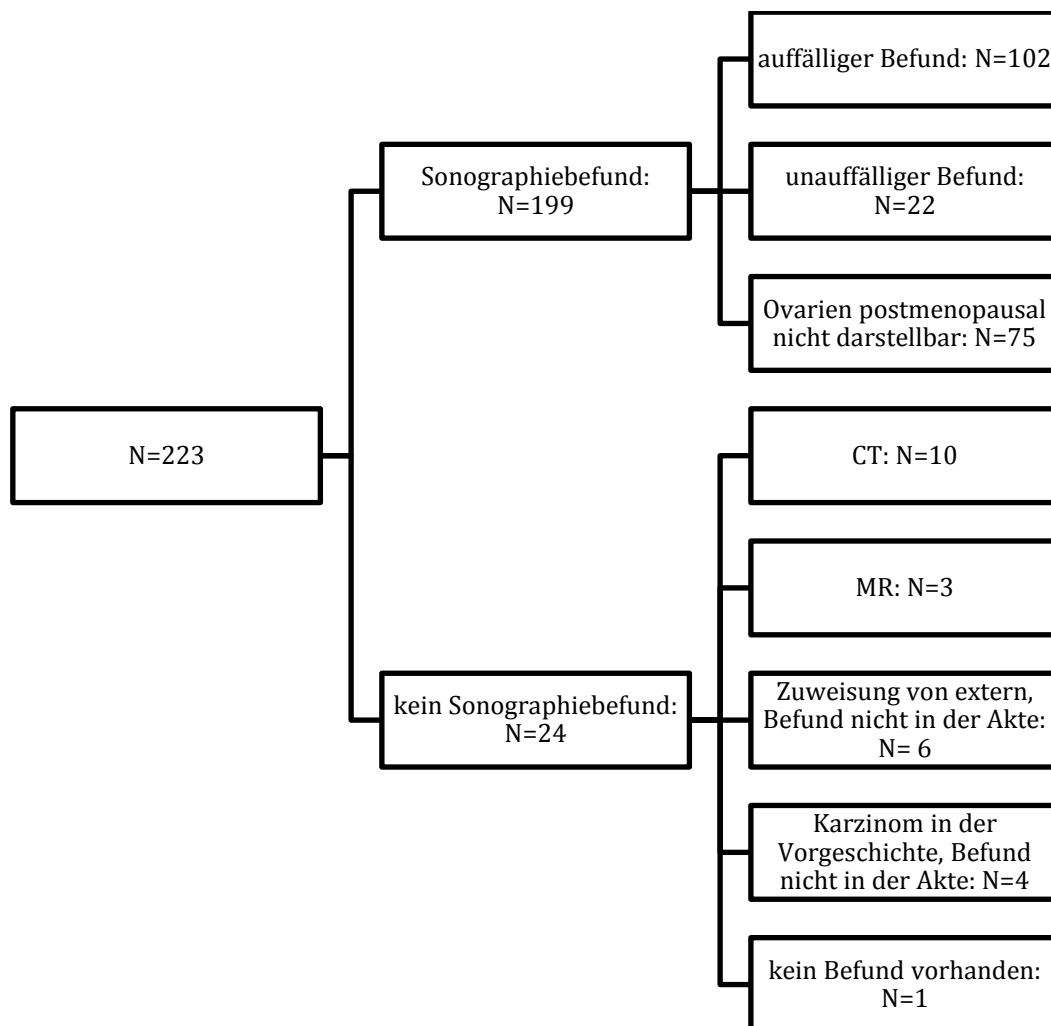


Abbildung 4: Aufteilung der bildgebenden Befunde

Im Folgenden wird auf die 124 Fälle (55,6 %) eingegangen, in denen die Ovarien sonographisch beschrieben wurden. Davon waren in N=102 Fällen (82,26 %) Auffälligkeiten am Ovar festgestellt worden.

Die Patientinnen (N=124) wurden in 2 Kollektive aufgeteilt, je nachdem ob sie einen auffälligen (N=102; 82,26 %) oder einen unauffälligen (N=22; 17,5 %) Sonographiebefund aufwiesen. Anschließend wurden beide Kollektive dann auf einen möglichen Altersunterschied hin verglichen. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ($p=0,038$).

		Alter (y)		
		Mean \pm SD	Median	N
Sono: Ovar Auffälligkeit	Ja	53,9 \pm 14,93	51	102
	Nein	61,36 \pm 15,03	63	22

Tabelle 3: Auffälligkeiten im Sonographiebefund und Altersverteilung

In 75 Fällen waren die Ovarien in der Sonographie nicht darstellbar, was bei postmenopausalem Status der Patientinnen als unauffällig gewertet werden konnte. Der Vollständigkeit halber wurden in der folgenden Tabelle auch diese berücksichtigt und auf einen möglichen Altersunterschied hin verglichen. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt.

		Alter (y)		
		Mean \pm SD	Median	N
Sono: Ovar Auffälligkeit	Ja	53,9 \pm 14,93	51	102
	Nein	59,91 \pm 14,84	61	97

Tabelle 4: Auffälligkeiten im Sonographiebefund und Altersverteilung

Das Patientinnenkollektiv, bei dem die Ovarien sonographisch beurteilt wurden, wurde in 4 Gruppen eingeteilt.

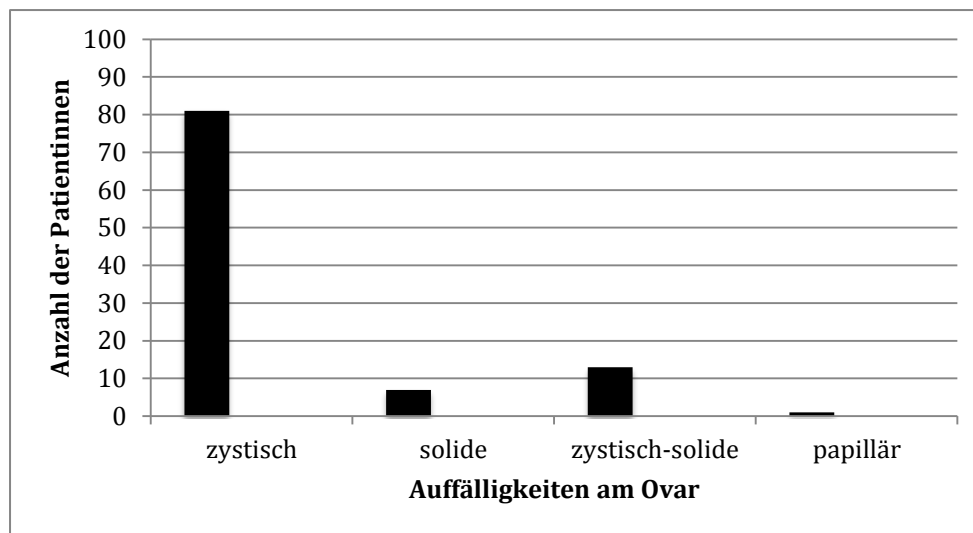


Abbildung 5: Anzahl der Patientinnen mit sonographisch auffälligem Befund

Zystische Veränderungen konnten bei 81 Patientinnen festgestellt werden, 7 Patientinnen wiesen solide Strukturen auf, in 13 Fällen wurden zystisch-solide Strukturen erkannt und bei einer Patientin waren papilläre Veränderungen sichtbar.

In 176 Fällen (78,9 %) wurde das Vorhandensein / Fehlen von freier Flüssigkeit beschrieben. Davon wiesen 32 Patientinnen (18,2 %) Aszites auf, 144 Patientinnen (81,8 %) wiesen keine Anzeichen freier Flüssigkeit auf.

		Alter (y)		
		Mean \pm SD	Median	N
Sono: freie Flüssigkeit	Ja	56,13 \pm 18,15	57	32
	Nein	56,66 \pm 14,57	54,5	144

Tabelle 5: Vorhandensein / Fehlen freier Flüssigkeit und Altersverteilung

Die beiden Kollektive wurden daraufhin auf einen Altersunterschied untersucht. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($p=0,914$).

4.2.2 Auffälligkeiten im Sonographiebefund und CA-125 Serumkonzentration

Das Patientengut wurde in 2 Kollektive eingeteilt, je nachdem ob das Ovar im Sonographiebefund auffällig war oder nicht. Bei 102 Patientinnen sind Auffälligkeiten festgestellt worden, 22 Patientinnen wiesen einen physiologischen Befund auf. Anschließend wurden beide Gruppen anhand ihrer CA-125 Konzentrationen im Serum verglichen. Der Mann Whitney U Test ergab keinen signifikanten Unterschied in den Kollektiven bezüglich des CA-125 Wertes ($p=0,474$).

		CA-125 (U/ml)		
		Mean \pm SD	Median	N
Sono: Ovar Auffälligkeit	Ja	146,3 \pm 553,3	21,18	102
	Nein	239,82 \pm 512,17	27,62	22

Tabelle 6: Auffälligkeiten im Sonographiebefund und CA-125 Serumkonzentration

Abbildung 6 dient der Darstellung der CA-125 Serumkonzentrationen im Durchschnitt bei Patientinnen mit sonographisch auffälligem Befund. Aus dem Diagramm ist ersichtlich, dass zystisch-solide Raumforderungen mit deutlich höheren CA-125 Konzentrationen (> 600 U/ml) einhergehen als zum Beispiel solide ($171,22 \pm 216,71$ U/ml). Bei Patientinnen mit zystischen ($61,64 \pm 221,27$ U/ml) Raumforderungen konnten hingegen nur geringe CA-125 Serumkonzentrationen gemessen werden.

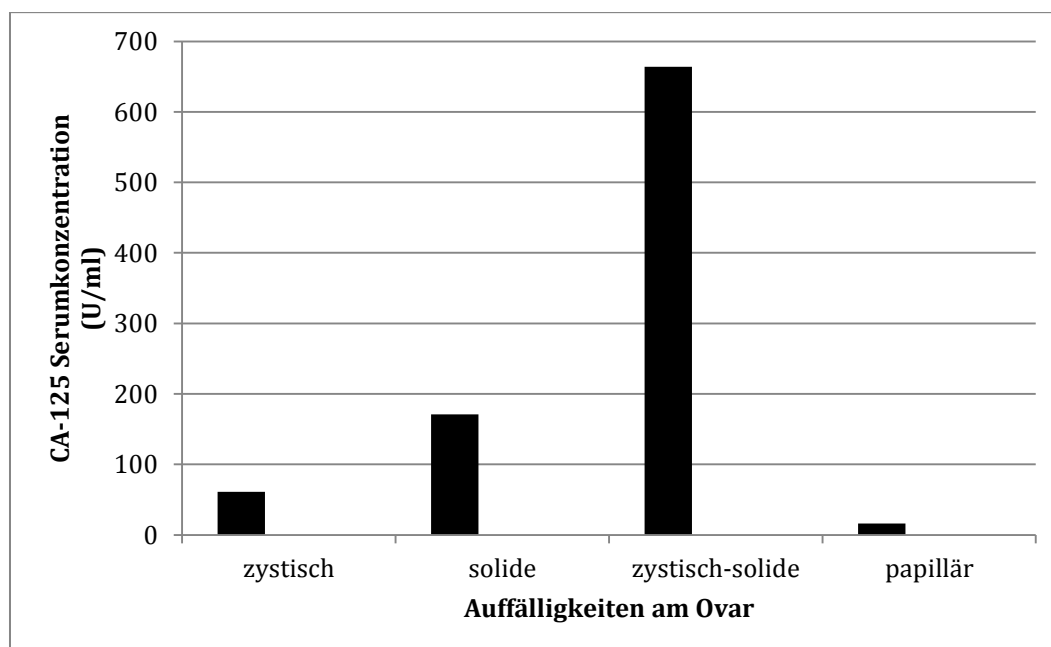


Abbildung 6: CA-125 Serumkonzentrationen im Durchschnitt bei Patientinnen mit sonographisch auffälligem Befund

Es zeigten sich am Ovar bei 81 Patientinnen (79 %) zystische Strukturen, bei 13 Patientinnen (12,75 %) zystisch-solide Strukturen, bei 7 Patientinnen solide Strukturen (6,86 %) und bei 1 Patientin papilläre Strukturen (1 %). Um dies statistisch auswerten zu können wurde die Gruppe mit papillären Strukturen herausgenommen, da hier lediglich 1 Patientin auffällig war.

Auffälligkeit Ovar		CA-125 (U/ml)				
		Mean ± SD	Median	N	Min	Max
	zystisch	61,64 ± 221,27	19,23	81	5,19	1971,81
	solide	171,22 ± 216,71	67,44	7	17,06	600,94
	zystisch-solide	664,79 ± 1389,94	40,4	13	5,62	4693,38
	papillär	16,05 ± 0	16,05	1	16,05	0

Tabelle 7: Art der Auffälligkeiten im Sonographiebefund und CA-125 Serumspiegel

Das Patientengut wurde dementsprechend in 3 Kollektive aufgeteilt. Der Kruskal Wallis H Test ergab statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des CA-125 Serumspiegels ($p=0,006$). Das Kollektiv mit zystischen Auffälligkeiten wies signifikant niedrigere Werte auf ($61,64 \pm 221,27$ U/ml) als Patientinnen mit soliden Strukturen ($171,22 \pm 216,71$ U/ml), oder das Kollektiv, bei dem zystisch-solide Strukturen festgestellt wurden ($664,79 \pm 1389$ U/ml).

4.2.3 CA-125 Serumkonzentration und Vorhandensein von freier Flüssigkeit

In 176 Fällen war sonographisch das Vorhandensein von freier Flüssigkeit im Douglasraum beurteilt worden. Hiervon wurde in 32 Fällen (18 %) sonographisch freie Flüssigkeit gesehen, in 144 Fällen wurde keine freie Flüssigkeit gefunden.

		CA-125 (U/ml)		
		Mean \pm SD	Median	N
Sono freie Flüssigkeit	Ja	904,23 \pm 2243,94	97,41	32
	Nein	91,22 \pm 288,66	21,66	144

Tabelle 8: Vorhandensein / Fehlen freier Flüssigkeit und CA-125 Serumkonzentration

Das Gesamtkollektiv (N=176) wurde in 2 Gruppen aufgeteilt, je nachdem ob in der Sonographie freie Flüssigkeit festgestellt worden war oder nicht. Beide Gruppen wurden anhand ihrer CA-125 Markerhöhe im Serum verglichen. Hier ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede ($p=0,001$). Patientinnen mit festgestellter freier Flüssigkeit wiesen im Schnitt signifikant höhere CA-125 Serumkonzentrationen auf.

4.2.4 CA-125 Serumkonzentration und Größe der Auffälligkeiten im Sonographiebefund

Die Größe der Auffälligkeiten im Sonographiebefund wurde hier auf einen möglichen Einfluss auf die Serumkonzentration des CA-125 hin untersucht.

Der Spearman Test zeigte eine signifikante Korrelation zwischen der Größe der Auffälligkeit und der Serumkonzentration des CA-125 ($p=0,009$).

		CA-125 (U/ml)				
		Mean \pm SD	Median	N	Min	Max
Größe der Auffälligkeit am Ovar (mm)	0-19	38,82 \pm 35,32	24,67	9	11,59	106,2
	20-39	32,36 \pm 69,87	14,29	24	5,19	354,9
	40-59	24,85 \pm 15,22	21,48	21	8,47	65,93
	60-79	220,32 \pm 2,19	52,78	17	8,06	2247
	80-99	46,03 \pm 71,04	20,86	13	6,72	274,1
	100-139	601,15 \pm 1288,82	67,05	13	10,11	4699
	140-300	2042,61 \pm 5283,49	45,61	5	23,27	11854

Tabelle 9: CA-125 Serumkonzentration und Größe der Auffälligkeiten im Sonographiebefund

4.2.5 Sonographische Auffälligkeiten und Ovarialkarzinom

Die Patientinnen mit auffälligem Sonographiebefund am Ovar wurden in 2 Kollektive aufgeteilt, je nach Dignität der Histologie des Ovars. Es ergaben sich hier keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,170$).

4.2.6 Sonographisch freie Flüssigkeit und Ovarialkarzinom

Um statistisch auswerten zu können ob eine Beziehung zwischen Ovarialkarzinom und freier Flüssigkeit bestand sind nur die Patientinnen mit eingeflossen, bei denen der histologische Ovar Befund vorlag und das Vorhandensein / das Fehlen von freier Flüssigkeit im Sonographiebefund beschrieben war ($N=149$).

Der mit Hilfe des Chi Quadrat Tests ermittelte p-Wert betrug $p=0,007$ und das Ergebnis war damit statistisch signifikant. Die Patientinnen mit sonographisch freier Flüssigkeit hatten somit häufiger ein Ovarialkarzinom.

		Histo Ovar maligne		
		Ja	Nein	Total
Sono: Freie Flüssigkeit	Ja	11	16	27
	Nein	21	101	122
	Total	32	117	149

Tabelle 10: Sonographisch freie Flüssigkeit und Ovarialkarzinom

4.3 CA-125 Serumkonzentration und Histologie

4.3.1 Histologischer Ovar-Befund und Alter

In 179 Fällen (80,27 %), in denen ein CA 125-Wert bestimmt wurde, wurde ein histologischer Befund des Ovars erhoben.

Das Patientengut (N=179) wurde in 3 Kollektive aufgeteilt, je nachdem ob in der Histologie des Ovars benigne (N=133; 74,3 %), maligne (N=42; 23,46 %) oder Borderline-Befunde (N=4; 2 %) festgestellt wurden. Daraufhin wurden die 3 Kollektive auf ihr Alter hin verglichen. Die Patientinnen mit malignen Befunden waren im Median hochsignifikant älter (68,5 Jahre) als diejenigen mit benignen (51 Jahre) und Borderline-Befunden (46,5 Jahre; $p < 0,001$).

	Alter (y)			
		Mean \pm SD	Median	N
Histo Ovar	benigne	54,14 \pm 14,1	51	133
	maligne	63,55 \pm 14,94	68,5	42
	borderline	43 \pm 19,61	46,5	4

Tabelle 11: Histologischer Ovar-Befund und Alter

4.3.2 Histologischer Ovar-Befund und CA-125 Serumspiegel

Die 3 Kollektive wurden auf ihre CA-125 Markerhöhe hin verglichen. Hier ergaben sich statistisch hochsignifikante Unterschiede betreffend die Serumspiegel ($p < 0,001$). Die Patientinnen mit malignen Befunden hatten im Median wesentlich höhere Werte (112,13 U/ml) als Patientinnen mit benignen (19,19 U/ml) oder Borderline-Befunden (15,95 U/ml).

	CA-125(U/ml)			
		Mean \pm SD	Median	N
Histo Ovar	benigne	37,65 \pm 64,18	19,19	133
	maligne	894,34 \pm 1988,19	112,13	42
	borderline	22,86 \pm 20,58	15,95	4

Tabelle 12: Histologischer Ovar-Befund und CA-125 Serumspiegel

4.3.3 Genereller histologischer Befund und CA-125 Serumspiegel

Aus dem Patientengut (N=197) wurden 3 Kollektive gebildet, je nachdem ob generell, d.h. nicht nur auf das Ovar bezogen, ein histologisch maligner N=69 (35 %), benigner N=124 (62,94 %), oder Borderline-Befund N=4 (2 %) vorlag.

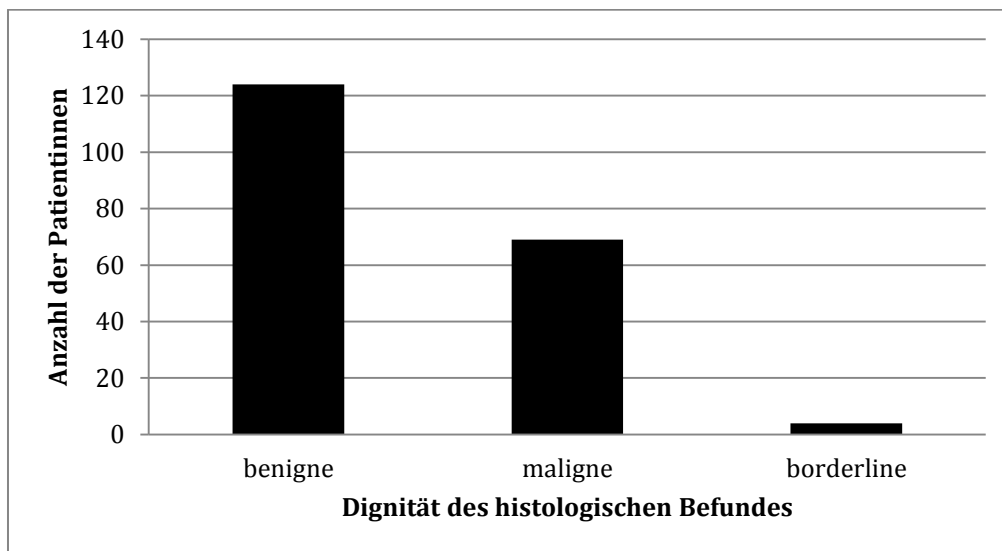


Abbildung 7: Verteilung des Patientenkollektivs je nach Dignität des histologischen Befundes

Im Anschluss wurden diese 3 Kollektive dann auf Unterschiede der Markerhöhe untersucht. Insgesamt war die Serumkonzentration bei Patientinnen mit malignem Befund (46,11 U/ml) hochsignifikant erhöht ($p < 0,001$) im Vergleich zu denen mit benignen (18,75 U/ml) und denjenigen mit Borderline-Befunden (15,95 U/ml).

	CA-125(U/ml)			
		Mean \pm SD	Median	N
Histo gesamt	benigne	38,09 \pm 65,75	18,75	124
	maligne	596,9 \pm 1605,64	46,11	69
	borderline	22,86 \pm 20,58	15,95	4

Tabelle 13: Genereller Histologischer Befund und CA-125 Serumspiegel

4.3.4 Dignität von Tumoren außerhalb des Ovars und CA-125 Serumspiegel

Die Patientinnen mit Tumoren außerhalb des Ovars N=55 wurden hierzu in 2 Kollektive unterteilt, je nachdem ob in der Histologie ein maligner (N=37; 67,27 %) oder ein benigner Befund (N=18; 32,72 %) festgestellt wurde. Für diese Analyse wurden alle Patientinnen mit malignen oder Borderline-Befunden des Ovars ausgeschlossen. Diese beiden Kollektive wurden dann auf ihre CA-125 Serumkonzentration hin verglichen. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,065$).

	CA-125(U/ml)			
		Mean \pm SD	Median	N
Histo nicht Ovar	benigne	61,28 \pm 49,54	53,88	18
	maligne	114,61 \pm 326,7	26,74	37

Tabelle 14: Histologie der Tumoren außerhalb des Ovars und CA-125 Serumspiegel

4.3.5 Genereller histologischer Befund und CA-125 Serumspiegel >100 U/ml

Alle Patientinnen, die eine CA-125 Serumkonzentration >100 U/ml aufwiesen (N=35), wurden in 3 Kollektive aufgeteilt. Anschließend wurden ihre Serumkonzentrationen verglichen, je nachdem ob in der Histologie ein benigner (N=9; 25,71 %), ein maligner (N=26; 74,3 %) oder ein Borderline-Befund (N=0) festgestellt wurde. Es ergaben sich statistisch hochsignifikante Unterschiede ($p<0,001$).

Keine der Patientinnen mit einem CA 125 >100 U/ml hatte histologisch einen Borderline-Befund, 26 Patientinnen (74,3 %) hatten ein Malignom, 9 Patientinnen (25,71 %) zeigten in der postoperativen Histologie ausschließlich benigne Befunde.

4.3.6 Histologischer Ovar-Befund und CA-125 Serumspiegel >100 U/ml

Die Patientinnen mit einem histologischen Ovar Befund und zusätzlich einer CA-125 Serumkonzentration >100 U/ml (N=31) wurden in 3 Kollektive eingeteilt, je nachdem ob sie einen benignen (N=10; 32 %), einen malignen (N=21; 68 %) oder einen Borderline-Befund (N=0) des Ovars aufwiesen. Daraufhin wurden sie anhand ihrer jeweiligen CA-125 Markerhöhe verglichen. Es ergaben sich statistisch hochsignifikante Unterschiede ($p<0,001$). Keine der Patientinnen mit einem CA 125 > 100 U/ml hatte

histologisch einen Borderline-Befund, 21 Patientinnen (68 %) hatten ein Malignom des Ovars, 10 Patientinnen (32 %) zeigten in der postoperativen Histologie ausschließlich benigne Befunde des Ovars.

4.4 Beschreibung des Kollektivs abhängig von der Höhe der CA-125-Werte

Das gesamte Patientenkollektiv (N=223) wurde anhand der CA-125 Serumkonzentrationen in 3 Gruppen aufgeteilt: 1. Serumkonzentration > 35 U/ml, 2. Serumkonzentration > 100 U/ml, 3. Serumkonzentration > 500 U/ml. 83 Patientinnen (37,2 %) hatten Werte oberhalb des Schwellenwertes von 35 U/ml, 38 Patientinnen (17 %) überschritten die 100 U/ml Grenze und 19 Patientinnen (8,5 %) lagen oberhalb von 500 U/ml.

	CA-125(U/ml)			
		Mean \pm SD	Median	N
CA-125 > 35 U/ml	Ja	553,65 \pm 1470,53	91,61	83
	Nein	16,66 \pm 6,88	15,57	140
CA-125 > 100 U/ml	Ja	1139,38 \pm 2035,22	463,2	38
	Nein	26,97 \pm 21,36	19,28	185
CA-125 > 500 U/ml	Ja	2083,19 \pm 2573,8	1346	19
	Nein	42,67 \pm 60,45	20,79	204

Tabelle 15: Aufteilung des Gesamtkollektivs anhand der CA-125 Serumkonzentration

Dieses ist in Abbildung 8 nochmals graphisch dargestellt.

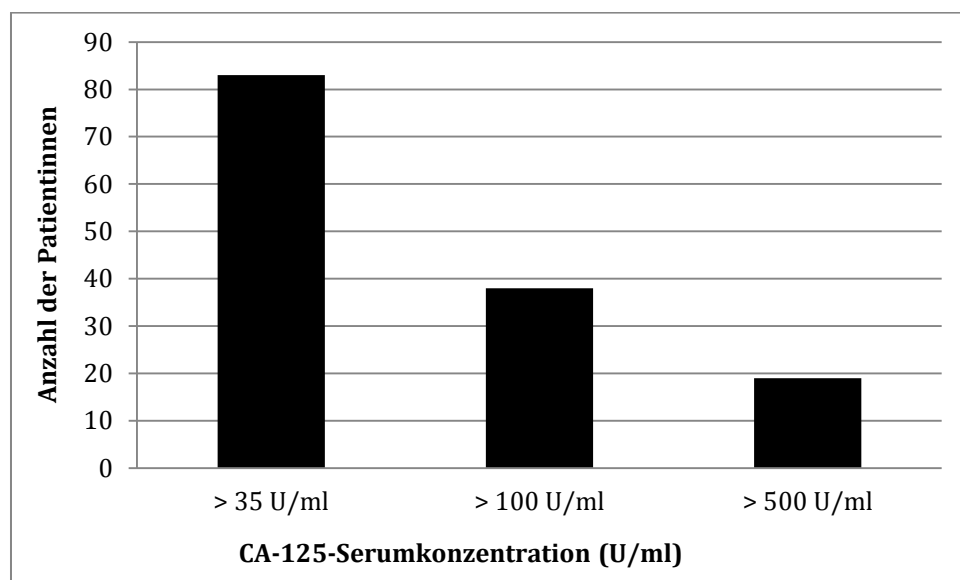


Abbildung 8: Verteilung des Kollektivs abhängig von den CA-125-Serumkonzentrationen.

Im Median waren die Patientinnen, welche die 500 U/ml Serumkonzentration überschritten älter (69 Jahre) als die anderen Patientinnen. Patientinnen oberhalb der 35 U/ml waren mit im Median 59 Jahren am jüngsten, die Patientinnen >100 U/ml waren im Median 65 Jahre alt.

	Alter (y)			
		Mean ± SD	Median	N
CA-125 > 35 U/ml	Ja	59,16 ± 16,3	59	83
	Nein	56,66 ± 14,91	56,5	140
CA-125 > 100 U/ml	Ja	63,39 ± 15,52	65	38
	Nein	56,39 ± 15,21	56	185
CA-125 > 500 U/ml	Ja	65,53 ± 13,64	69	19
	Nein	56,85 ± 15,44	56	204

Tabelle 16: Aufteilung des Gesamtkollektivs anhand der CA-125 Serumkonzentration und Altersverteilung

4.5 Beschreibung des Patientinnenkollektivs abhängig von weiteren Diagnosen

Je nach Diagnose wurden die Patientinnen des Gesamtkollektivs (N=223) in insgesamt 10 Kategorien (benigne und maligne Diagnosen) eingeteilt und anhand ihres Alters verglichen.

	Alter (y)		
	Mean \pm SD	Median	N
Ovar unauffällig	58 \pm 1,41	58,00	2
Follikelzyste	50,32 \pm 15,67	49,00	34
Endometriose	45,67 \pm 9,34	44,5	18
Benigne Ovarialtumore	55,52 \pm 13,45	53	61
Borderline Tumor	45,67 \pm 21,44	46,5	6
Ovarialkarzinom	63,71 \pm 14,63	67,5	24
Endometriumkarzinom	63,22 \pm 13,05	67	37
Rezidiv Ovar	66,8 \pm 13,26	74	10
Rezidiv Karzinom nicht Ovar	60 \pm 10,33	60,5	6
Sonstige	65,44 \pm 17,26	71	25

Tabelle 17: Aufteilung des Gesamtkollektivs anhand der Diagnosen und Altersverteilung

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass von benignen Erkrankungen wie zum Beispiel Endometriose (Median 44,5 Jahre) oder Follikelzysten (Median 49 Jahre) in unserer Studie jüngere Frauen betroffen waren.

Was die Erkrankung an Ovarial- bzw. Endometriumkarzinom anbelangt, konnte in dieser Studie mit im Median 67,5 Jahre vs. 67 Jahre kein signifikanter Unterschied bei der jeweiligen Diagnosestellung festgestellt werden. Dem entgegen steht der Borderline Tumor, der bei deutlich jüngeren Frauen (Median 46,5 Jahre) diagnostiziert wurde.

Am ältesten waren die Frauen im Schnitt beim Erleiden eines Ovarialkarzinom-Rezidivs (Median 74 Jahre).

Das Patientinnenkollektiv wurde je nach endgültiger Diagnose in insgesamt 10 Kategorien (benigne und maligne Diagnosen) eingeteilt und auf ihren CA-125-Wert hin verglichen.

	CA-125 (U/ml)		
	Mean \pm SD	Median	N
Ovar unauffällig	306,76 \pm 415,83	306,76	2
Follikelzyste	24,45 \pm 52,03	11,86	34
Endometriose	61,28 \pm 49,54	53,88	18
Benigne Ovarialtumore	30,94 \pm 29,85	19,23	61
Borderline Tumor	32,88 \pm 22,67	31,81	6
Ovarialkarzinom	1385,09 \pm 2515,44	612,85	24
Endometriumkarzinom	114,61 \pm 326,7	26,74	37
Rezidiv Ovar	380,77 \pm 532,54	112,13	10
Rezidiv Karzinom nicht Ovar	274,66 \pm 585,18	28,71	6
Sonstige	28,60 \pm 26,51	19,64	25

Tabelle 18: Aufteilung des Gesamtkollektivs anhand der Diagnosen und der CA-125 Serumkonzentration

Wie man der Tabelle entnehmen kann, wiesen die benignen Erkrankungen in der Regel niedrige Serumkonzentrationen auf. Dem entgegen steht eine CA-125 Konzentration von 306,76 \pm 415,83 U/ml bei Patientinnen mit unauffälligem Ovarbefund. Diese hohen Werte lassen sich durch die Leberzirrhose erklären, an welcher beide, in die Studie eingebundenen Patientinnen litten.

Auffallend ist, dass die Serumkonzentration an CA-125 bei Endometriose-Patientinnen im Schnitt etwa doppelt so hoch war wie bei allen anderen benignen Erkrankungen.

Insgesamt war der Marker bei der Diagnose Ovarialkarzinom stark erhöht, im Durchschnitt betrug die Konzentration 1385 \pm 2515 U/ml.

Rezidive haben ebenfalls einen Anstieg bewirkt, im Schnitt betrug die Konzentration 380 \pm 532 U/ml.

5. Diskussion

Trotz der Entwicklung neuer Behandlungen und Therapien zur Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate bleibt das Ovarialkarzinom die tödlichste Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane und stellt den siebthäufigsten Tumor der Frau weltweit dar (Hamed et al. 2013).

Das Stadium bei Diagnosestellung korreliert stark mit der Überlebenszeit (Hamed et al. 2013). Im FIGO Stadium I, sprich bei lokaler Begrenzung des Tumors auf die Ovarien, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 90 %, die allgemeine Überlebensrate ist jedoch um einiges niedriger, da nur 25 % aller Fälle in einem frühen Stadium diagnostiziert werden. Leider wird die Mehrzahl der Fälle mangels erkennbarer Frühsymptomatik erst in weit fortgeschrittenen Stadien entdeckt. In solchen Fällen kann die 5-Jahres-Überlebensrate unter 20 % sinken, da bereits häufig eine Metastasierung vorliegt, was wiederum eine Verschlechterung der Prognose nach sich zieht (Bast 2010). Wegen fehlender effektiver, nicht invasiver Screeningmethoden ist das Diagnostizieren der Erkrankung in einem Frühstadium derzeit sehr schwierig (Moon et al. 2013). Trotz gut entwickelter Therapiekonzepte gelingt es nur in seltenen Fällen, die Überlebenszeit nach erfolgter Diagnosestellung wesentlich zu verlängern (Bast 2010).

CA-125 ist derzeit der einzige empfohlene Tumormarker in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms (Moore et al. 2010). Der CA-125-Wert gibt Aufschluss über den Therapieerfolg, den Verlauf eines Ovarialkarzinoms und dient zur Erkennung eines Rezidivs (Bouanène und Miled 2009). Der große Nachteil dieses Markers ist seine mangelnde Spezifität, da er bei einer Vielzahl von benignen Befunden Serumkonzentrationen oberhalb der 95. Perzentile des Normwertes anzeigt (Moore et al. 2010).

Was die Rolle dieses Markers in der Rezidiverkennung betrifft, gilt es zu beachten, dass Rückfälle in der Regel nicht heilbar sind. Daher sollte man vor der Einleitung einer eventuellen palliativen Chemotherapie mitsamt deren Nebenwirkungen die Einbuße der Lebensqualität bedenken, die Ängste der Patienten, die regelmäßig notwendigen Blutentnahmen, sowie den im Rahmen eines solchen Therapieversuchs unvermeidlichen Verlust behandlungsfreier Zeit (Meyer und Rustin 2000).

Die Bestimmung neuer Prognosefaktoren ermöglicht den behandelnden Ärzten eventuell, die Patientinnen vor unnötigen, den Allgemeinzustand verschlechternden Chemotherapien zu bewahren.

Die Identifizierung eines neuen Biomarkers mit der Aufgabe, das CA-125 zu ersetzen beziehungsweise zu ergänzen, wird dringend benötigt. In den letzten Jahren hat es viele Versuche gegeben, die diagnostische Performanz der Marker oder auch verschiedener Kombinationen von Markern, zu verbessern. So wurden beispielsweise Mesothelin, CA 72-4, Inhibin, Kallikrein und auch Osteopontin auf ihre Fähigkeit untersucht, das CA-125 zu ergänzen und so die Sensitivität der Früherkennung zu verbessern (Hamed et al. 2013, Anastasi et al. 2013). Unter allen untersuchten Markern hat sich das humane Epididymis Protein HE4 als einer der vielversprechendsten herausgestellt, sowohl was die Verbesserung der Sensitivität als auch der Spezifität betrifft. Das HE4 wird im Reproduktions- und im Respirationstrakt exprimiert und von den Zellen des Ovarialkarzinoms überexprimiert, insbesondere von den histologischen Subtypen des serösen und des endometroiden Karzinoms. Daher wird es als serologischer Marker in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms vorgeschlagen (Hamed et al. 2013).

Die Aussagekraft der präoperativen Bestimmung dieses Tumormarkers im klinischen Alltag wird kontrovers diskutiert (Bai et al. 2016). Bisherige Studien zur prognostischen Aussagekraft des präoperativ bestimmten CA-125 waren widersprüchlich (Tuxen et al. 1995). So kamen Venesmaa et al. sowie Chi et al. zu dem Schluss, dass der Marker ohne prognostischen Wert ist (Chi et al. 2001, Venesmaa et al. 1994). Dahingegen gab es eine von Nagele et al. durchgeführte Studie, in welcher 201 Patientinnen im Stadium I untersucht wurden, in der sich das CA-125 als vielversprechender Prognoseparameter erwiesen hat (Nagele et al. 1995).

In der vorliegenden Studie wurde der Stellenwert der präoperativen CA-125 Bestimmung an einem 223 Patientinnen umfassenden Kollektiv untersucht. Es sollte untersucht werden, inwiefern erhöhte präoperativ bestimmte CA-125 Serumkonzentrationen mit der postoperativ festgestellten Histologie korrelieren. Des Weiteren wurde die Konzentration des Tumormarkers CA-125 in Abhängigkeit von Patientenalter, Histologie, Sonographie und freier Flüssigkeit untersucht.

5.1 Tumorbiologie des Ovarialkarzinoms

Bisher konnte kein einziger Marker als ausreichend in Sensitivität und Spezifität bezüglich der Diagnostik des Ovarialkarzinoms befunden werden (Meyer und Rustin 2000). So lassen sich zum Beispiel CA-125 Serumkonzentrationen oberhalb des Schwellenwertes von 35 U/ml bei 1 % der normalen Bevölkerung, bei 6 % der Patientinnen mit benignem Befund, bei 28 % derjenigen mit einer nicht gynäkologischen malignen Neoplasie und bei 82 % der Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom finden (Bast et al. 1983). Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen der hier durchgeführten Studie. So wiesen zum Beispiel Patientinnen mit der Diagnose Endometriose im Durchschnitt CA-125 Serumkonzentrationen von $61,28 \pm 49,54$ U/ml auf. Hierbei handelt es sich um einen benignen Befund mit Konzentrationen oberhalb des Schwellenwertes.

Da der in dieser Studie untersuchte Standardmarker CA-125 auch durch viele benignen Erkrankungen erhöhte Werte anzeigen kann, ist es wichtig, mehrere Marker in Betracht zu ziehen, um eine frühzeitige Diagnose maligner Veränderungen zu ermöglichen und sich nicht durch falsch positive Werte täuschen zu lassen.

Mehr als 90 % der ovariellen Raumforderungen bei prämenopausalen Frauen und bis zu 60 % bei postmenopausalen Frauen sind benigne. Oft handelt es sich dabei um Follikelzysten, Corpus Luteum Zysten, Teratome, polzystische Ovarien oder Zystadenome (Anton et al. 2012). Nicht auf das Ovar bezogene weitere Differentialdiagnosen sind ektopische Schwangerschaften, eine Hydrosalpinx, Leiomyome, Abszesse oder auch eine Endometriose (Gostout und Brewer 2006).

Um die Defizite des CA-125 zu verbessern, wurden in der Literatur verschiedene Marker auf eine mögliche ergänzende Rolle in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms untersucht (Anastasi et al. 2013, Kim et al. 2011, Gadducci et al. 2004, Kudoh et al. 1999).

Die Arbeitsgruppe um Kudoh et al. untersuchte im Rahmen einer 111 Patientinnen umfassenden Studie sieben verschiedene Marker hinsichtlich der Diagnose und Prognose des Ovarialkarzinoms mit dem Ziel, einen das CA-125 ergänzenden Marker zu finden. Folgende Tumormarker wurden präoperativ bestimmt: Lactatdehydrogenase

(LDH), α -Hydroxy-butyratdehydrogenase (HBDH), karzinoembryonales Antigen (CEA), CA 19-9, Gewebspolypeptidantigen (TPA), CA-125, sowie das Sialyl TN (STN) (Kudoh et al. 1999). Wie in unserer Studie verglich Kudoh die präoperativ bestimmte Höhe der Marker mit der endgültigen histopathologischen Diagnose. Er bestätigte die Rolle des CA-125 als Standardmarker, da es mit 77,6 % die höchste Sensitivität aufwies (Kudoh et al. 1999).

Gadducci et al. favorisierten das CA 19-9 als zusätzlichen Marker in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms bei Malignomen vom muzinösen Typ, da diese häufig kein CA-125 exprimieren (Gadducci et al. 2004). Maggino et al. untersuchten den Marker CA 72-4 und wiesen nach, dass die zusätzliche Bestimmung dieses Markers in der Diagnostik die Aussagekraft des CA-125 bei postmenopausalen Frauen nicht signifikant verbesserte (Maggino et al. 2000).

Eine wichtige Rolle spielt unter anderem die kürzliche Entdeckung des HE4, welcher einer der vielversprechenden Tumormarker für die Verbesserung der Sensitivität sowie der Spezifität in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms ist (Kim et al. 2011). Kim et al. rekrutierten 159 Frauen mit Adnextumor, davon 78 mit Ovarialkarzinom (Kim et al. 2011). 224 gesunde Frauen dienten als Kontrollgruppe. Sie analysierten die Serumkonzentrationen von CA-125 sowie von HE4 anhand Immun-Chemolumineszenz. Die Marker der verschiedenen Untergruppen wurden auf ihre diagnostische Sensitivität hin verglichen. Dabei stellten sie fest, dass die Serumkonzentrationen von CA-125 und HE4 bei den Patientinnen mit Ovarialkarzinom statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$) höher waren als bei denen mit benignen Befund oder aus der gesunden Kontrollgruppe. Daraus schlussfolgerten Kim et al., dass die Kombination aus diesen beiden Markern eine höhere Genauigkeit in der Tumordiagnostik aufweist als der bisherige alleinige Standardmarker CA-125. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen (Anastasi et al. 2013, Hamed et al. 2013, Bolstad et al. 2012, Moore et al. 2008). Moore et al. haben im Fall der Endometriose festgestellt, dass bei betroffenen Frauen das HE4 lediglich in 3 % aller Fälle erhöht ist, beim CA-125 dagegen in 67 % (Moore et al. 2012).

Hamed et al. kombinierten in einer Studie die beiden Marker CA-125 und HE4 und kamen so auf eine Sensitivität von 90 %. Epitheliale Ovarialkarzinome konnten so in 97% der Fälle richtig erkannt werden (Hamed et al. 2013).

Dabei handelt es sich bei HE4 aber keineswegs um einen nur für das Ovarialkarzinom spezifischen Marker: Galgano et al. wiesen nach, dass die Serumkonzentration unter anderem auch bei nicht-gynäkologischen Malignomen wie Pankreas-, Mamma-, oder Nierenzellkarzinomen erhöhte Werte erreichen kann (Galgano et al. 2006). Neuere Studien haben zudem gezeigt, dass das HE4 zum Teil auch bei benignen gynäkologischen Befunden erhöht sein kann; dies war der Fall bei uterinen Fibromen sowie bei entzündlichen Prozessen im Becken (Bolstad et al. 2012). Des Weiteren kann der Marker durch die Faktoren Alter, BMI und Rauchen beeinflusst werden (Bolstad et al. 2012).

Moore et al. und Anastasi et al. wiesen darauf hin, dass das HE4 bei Endometriose in der Regel keine erhöhten Werte erreicht, sich daher als geeignete Ergänzung des CA-125 eignet und den hilfreichsten Marker darstellt, was die Differentialdiagnose zwischen epitheliale Ovarialkarzinom und Endometriose betrifft (Moore et al. 2012, Anastasi et al. 2013).

5.2 Klinische Prognosefaktoren

Laut Literatur gilt der Tumorrest nach Primäroperation als wichtigster Prognosefaktor für Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom. Als optimales Operationsergebnis der Zytoreduktion gilt eine Größe des Resttumors $\leq 1\text{cm}$ (Chi et al. 2001, Tingulstad et al. 2003).

Des Weiteren konnte das FIGO Stadium in multivariater Analyse als unabhängiger Prognosefaktor für die 5-Jahres-Überlebensrate in mehreren Studien bestehen (Chi et al. 2001, Brustmann 2004, Berchuck et al. 2004).

Über die statistische Signifikanz anderer Faktoren wie Alter, präoperativ festgestellter freier Flüssigkeit und präoperativ bestimmtem CA-125 herrscht in der Literatur derzeit kein Konsens. Die hier aufgeführten Faktoren wurden in der vorliegenden Studie untersucht und die Ergebnisse im Folgenden dargelegt.

5.2.1 Alter bei Primäroperation

In der Literatur wird das Alter von einigen Autoren als unabhängiger Prognosefaktor beschrieben (Munkarah et al. 1997, Clark et al. 2001, Köhler et al. 1998). Doch auch zu diesem Faktor gibt es kontroverse Meinungen. Bei einer 54 Patientinnen umfassenden Studie von Nagele et al., konnte das Alter nicht als Prognosefaktor bestätigt werden (Nagele et al. 1996). In unserem Kollektiv lag das Durchschnittsalter bei 57,6 Jahren, 12 % der Patientinnen waren dabei jünger als 40 Jahre. Dieses Alter wird in der Literatur meist als Grenze bezüglich Unterschieden in der Prognose angegeben. So fanden Köhler et al. bei jüngeren Patientinnen eine günstigere Prognose (Köhler et al. 1998). Chi et al. stützen diese Aussage. Sie untersuchten in einer retrospektiven Studie 282 Patientinnen, von denen insgesamt 214 an ihrer Erkrankung oder an anderen Ursachen bereits verstorben waren (Chi et al. 2001). Insgesamt untersuchten sie 18 Faktoren auf ihren prognostischen Wert. In multivariater Analyse konnten davon aber nur drei Faktoren bestehen: Alter der Patientin bei Diagnosestellung, An- bzw. Abwesenheit von Aszites, sowie die Größe des Residualtumors (Chi et al. 2001).

In unserer Studie wurde untersucht, ob das Alter bei Primäroperation in Zusammenhang mit dem Vorhandensein sonographisch nachweisbarer freier Flüssigkeit beziehungsweise mit einem sonographisch auffälligen Befund steht, und ob es einen Zusammenhang gibt zwischen Alter und Dignität des Ovar-Befundes.

Zusammenhang zwischen Alter und freier Flüssigkeit

In dem untersuchten Kollektiv gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters. Die Patientinnen mit freier Flüssigkeit waren in der Regel nicht älter als die ohne Aszites. Allerdings war die Fallzahl jüngerer Patientinnen (N=27) gering.

Zusammenhang zwischen Alter und sonographisch auffälligem Befund

Die Patientinnen wurden hierzu in 2 Kollektive aufgeteilt, je nachdem ob der Sonographiebefund auffällig war oder nicht. Bei 102 Patientinnen waren Auffälligkeiten zu erkennen, hier betrug der Median 51 Jahre. Bei 22 Patientinnen ergab die Sonographie einen unauffälligen Befund, das mediane Alter lag bei 63 Jahren. Die statistische Prüfung ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,038$) d.h. das Alter korrelierte nicht mit Auffälligkeiten am Ovar. Sharma et al. stellten fest, dass die sonographische Darstellung der Ovarien mit ansteigendem Alter schwieriger wird, ab der Menopause sank die Darstellbarkeit pro Jahr um 5%. In ihrer Studie konnten die Ovarien nur in 55% der Fälle bei Frauen zwischen dem 70. und dem 74. Lebensjahr festgestellt werden (Sharma et al. 2013). Dies soll verdeutlichen, dass die Aussagekraft sonographischer Befunde der Ovarien schwer zu beurteilen ist.

Zusammenhang zwischen Alter und Dignität des Befundes (Ovar)

Patientinnen mit malignem Befund waren hochsignifikant älter (Median: 68,5 Jahre) als Patientinnen mit benignem oder Borderline-Befund ($p<0,001$). Dieses Ergebnis deckt sich mit Angaben aus der Literatur; laut Robert-Koch-Institut liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 69 Jahren und die Inzidenz nimmt bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich zu (Robert-Koch-Institut, 2013, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2008).

5.2.2 Vorhandensein/Fehlen von freier Flüssigkeit

Nach Angaben der Literatur stellt das Vorhandensein freier Flüssigkeit bei der Primäroperation einen unabhängigen Prognosefaktor dar (Chi et al. 2001, Clark et al. 2001, Demeter et al. 2004).

In 176 Fällen wurde in der vorliegenden Arbeit das Vorhandensein/Fehlen von Aszites mit beurteilt, davon war in 144 Fällen (82 %) keine freie Flüssigkeit erkennbar, in 32 Fällen (18 %) war der Befund positiv. Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen freier Flüssigkeit und dem Vorhandensein eines Ovarialkarzinoms. Mit einem p-Wert = 0,007 war dieses Ergebnis eindeutig statistisch signifikant. Die Feststellung freier Flüssigkeit lässt also auf ein malignes Geschehen schließen.

Weiterhin wurde ein Zusammenhang mit der Höhe der CA-125 Serumkonzentration festgestellt. Die Patientinnen mit nachgewiesener freier Flüssigkeit hatten hochsignifikant höhere CA-125 Werte (p-Wert = 0,001). Dieses Ergebnis deckt sich mit Angaben aus der Literatur, mit einer statistischen Signifikanz von $p < 0,001$ konnten auch Cooper et al. eine hochsignifikante Korrelation zwischen CA-125 und freier Flüssigkeit nachweisen (Cooper et al. 2002).

Das Vorhandensein freier Flüssigkeit korrelierte nicht mit dem Alter. Bei den Patientinnen mit positivem Befund gab es hinsichtlich des Alters keinen signifikanten Unterschied (p-Wert: 0,038). Zum gleichen Ergebnis kamen Puls et al. in einer 130 Patientinnen umfassenden Studie. Sie konnten keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Alter und dem Vorhandensein/Fehlen von freier Flüssigkeit feststellen (Puls et al. 1996).

5.3 CA-125 als Prognosefaktor

Der Stellenwert des Tumormarkers CA-125 in der Prognostik wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In der Regel gilt eine Konzentration von 35 U/ml als Schwellenwert, einige Arbeiten setzen den cut-off bei 65 U/ml. In unserer Studie wurde die Grenze bei 35 U/ml gewählt. In der Literatur sind Studien beschrieben, bei denen bei einem cut-off von 35 U/ml in multivariater Analyse dem CA-125 ein prognostischer Wert zugesprochen werden konnte. Gonzalez et al. evaluierten in einer prospektiven Studie bei 48 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom die prognostische Wertigkeit der präoperativ bestimmten CA-125 Serumkonzentrationen. Bei 68 % der Patientinnen lag die Markerhöhe über dem als cut-off verwendeten Wert von 35 U/ml. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass hohe präoperativ bestimmte Konzentrationen mit einem verkürzten Gesamtüberleben assoziiert werden konnten (Gonzalez et al. 1997).

Schneider et al. konnten dies an einem Kollektiv von 40 Patientinnen mit Ovarialkarzinom in den Stadien III und IV bestätigen (Schneider et al. 1998). Verschiedene präoperativ und intraoperativ erfasste Parameter wurden auf ihre Bedeutung für die Überlebenszeit mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven untersucht. Von allen untersuchten Parametern konnte die Anzahl der Schwangerschaften, das Stadium des Ovarialkarzinoms, sowie die präoperativ bestimmten Konzentrationen von CA-125 und LDH, als für die Prognostik bedeutende Faktoren ermittelt werden. Basierend auf diesen Erkenntnissen entwickelten sie ein Risikomodell, anhand dessen es ihnen möglich sein sollte, individuelle Aussagen über die Überlebenszeit der verschiedenen Patientinnen zu treffen (Schneider et al. 1998).

Nagele et al. führten eine Studie mit 201 Patientinnen im Stadium I durch und konnten in multivariater Analyse das CA-125 als wichtigen Prognosefaktor für die Überlebenszeit nachweisen (Nagele et al. 1995).

Cooper et al. widmeten sich ebenfalls der präoperativen Wertigkeit des CA-125: In einer retrospektiven Studie untersuchten sie 142 Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom, bei denen präoperativ die Markerkonzentration bestimmt worden war. Der mediane CA-125 Wert lag hier bei 582 U/ml. Der Studie kann man entnehmen, dass das präoperativ bestimmte CA-125 nicht mit dem Alter korrelierte, sondern mit der serösen Differenzierung des Tumors, fortgeschrittenen FIGO Stadien (III-IV) und dem Vorhandensein von Aszites. Die Arbeitsgruppe um Cooper zog den Schluss, dass die präoperativ bestimmte Serumkonzentration ein unabhängiger Prognosefaktor für das

Überleben ist, jedoch keinen zuverlässigen Prädiktor für eine optimale Zytoreduktion im Rahmen der Operation darstellt (Cooper et al. 2002).

Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2012 bestätigte die prognostische Aussagekraft des bisherigen Standardmarkers. Tang et al. untersuchten retrospektiv eine multinationale Kohorte mit 940 Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom mit geringem malignem Potential erkrankt waren (Tang et al. 2012). Das Kollektiv erhielt entweder eine radikale Behandlung mit bilateraler Salpingo-Oophorektomie, oder unterzog sich einer fertilitätserhaltenden Behandlung. Eine Serumkonzentration > 50 U/ml werteten die Wissenschaftler als erhöht. Ihre Ergebnisse besagten, dass das CA-125 öfter bei serösen als bei muzinösen Tumoren erhöht war, sowie häufiger in fortgeschrittenen FIGO-Stadien (II-IV) als im Stadium I. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen mit vorab erhöhten CA-125 Serumkonzentrationen lag bei 90 %, wohingegen sie bei denjenigen mit normalen Werten 95 % betrug. Die Studie konnte erhöhte CA-125 Konzentrationen sowie fortgeschrittene FIGO-Stadien als unabhängige Prognosefaktoren für die krankheitsfreien Intervalle sowie für die Überlebenszeit nachweisen; dies im Kontext von Ovarialtumoren mit geringem malignem Potential (Tang et al. 2012).

Weitere Autoren schreiben dem CA-125 große Bedeutung in der Prognoseeinschätzung des Ovarialkarzinoms zu (Tingulstad et al. 2003, Geisler et al. 1996, Warwick et al. 1995).

Andere Studien widerlegen das CA-125 als unabhängigen Prognosefaktor. Die bereits erwähnte Studie von Chi et al. konnte in einer 282 Patientinnen umfassenden Untersuchung den prognostischen Wert des CA-125 nicht bestätigen. In multivariater Analyse konnten nur das Alter der Patientin bei Diagnosestellung, die An- bzw. Abwesenheit von Aszites sowie die Größe des Residualtumors bestehen (Chi et al. 2001). In einer retrospektiven Studie untersuchten Colaković et al. die prognostische Aussagekraft der postoperativen Markerkonzentration vor Beginn der Chemotherapie (Colaković et al. 2000). In dieser Untersuchung konnte dem CA-125 kein prognostischer Wert zugesprochen werden. Lediglich das Ansprechen auf die Therapie mittels Halbwertszeit des CA-125 während der Chemotherapie und der benötigten Zeit bis zur Normalisierung des Werts im Anschluss an die Therapie konnten dazu dienen, die Patientinnen hinsichtlich ihrer Prognose einzuordnen (Colaković et al. 2000). Venesmaa et al. werteten das CA-125 ebenfalls nicht als Prognosefaktor. Sie bestimmten die Serumkonzentrationen von tumor-assoziiertem Trypsin-Inhibitor und von CA-125 bei

66 Patientinnen vor dem operativen Eingriff. Im Gegensatz zum tumor-assoziierten Trypsin-Inhibitor konnte das CA-125 hinsichtlich der Überlebenszeit nicht mit einer zuverlässigen Vorhersagekraft überzeugen (Venesmaa et al. 1994).

5.4 CA-125 Serumspiegel

Die hier durchgeführte Studie widmet sich der Korrelation zwischen präoperativ bestimmter CA-125 Serumkonzentration und der anschließenden endgültigen histopathologischen Diagnose. Bisher gibt es nur wenige Studien, die sich mit diesem Thema befassen haben. Die Arbeitsgruppe um Rossi et al. ist eine der wenigen, die sich dieser Untersuchung widmeten. Ziel der Studie war es, die präoperative Markerkonzentration als prognostischen Faktor bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom zu ermitteln (Rossi et al. 2004). In einer retrospektiven Studie untersuchten sie 82 Patientinnen, bei denen das CA-125 im Vorfeld des zytoreduktiven Eingriffs bestimmt wurde. Die Wissenschaftler achteten bei ihren Untersuchungen auf eine Assoziation zwischen dem präoperativ bestimmten Marker und anderen bereits anerkannten prognostischen Faktoren des Ovarialkarzinoms. Sie verglichen das Outcome der Patientinnen, die vorab eine Markerhöhe ≤ 500 U/ml hatten, mit denen, deren Konzentration im Vorfeld > 500 U/ml überschritten hatte. In der Studie konnte eine signifikante Korrelation ($p < 0,002$) zwischen FIGO Stadium und CA-125 Serumkonzentration festgestellt werden, da 89 % der Patientinnen im Stadium I-II Marker ≤ 500 U/ml aufwiesen und 56 % der Patientinnen im Stadium III-IV Konzentrationen > 500 U/ml. Im Kollektiv der Patientinnen in den Stadien III-IV konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Markerhöhe und histologischem Grad der Erkrankung und Resttumor (< 1 cm vs. > 1 cm) nach primärer zytoreduktiver Chirurgie festgestellt werden. Das präoperativ bestimmte CA-125 erlaubte weder eine Vorhersage bezüglich Rezidiv noch bezüglich krankheitsfreiem Intervall. Der Marker korrelierte lediglich mit dem FIGO Stadium, aber nicht mit dem Alter, dem Grad der Erkrankung, dem postoperativen Resttumor oder der rezidivfreien Zeit (Rossi et al. 2004).

Die hier durchgeführte Studie befasst sich mit der Untersuchung möglicher Korrelationen zwischen der CA-125 Serumkonzentration und anderen Untersuchungsbefunden:

Präoperative CA-125 Serumkonzentration in Abhängigkeit von der histologischen Dignität des Befundes (Ovar)

Es wurde eine hochsignifikante Korrelation zwischen der Höhe des Tumormarkers und der histologischen Dignität des Ovar-Befundes nachgewiesen ($p < 0,001$). Maligne Befunde zeigten hochsignifikant höhere Serumkonzentrationen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Erkenntnissen der Literatur, laut denen das CA-125 von ovariellen Tumorzellen sezerniert wird (Bast et al. 1981, Yin und Lloyd 2001).

Präoperative CA-125 Serumkonzentration in Abhängigkeit von der histologischen Dignität des Befundes (außerhalb des Ovars)

Patientinnen mit histologisch malignen Befunden außerhalb des Ovars wiesen hochsignifikant höhere CA-125 Serumkonzentrationen auf als Patientinnen mit benignem Befund. Dies deckt sich mit den Aussagen von Tuxen et al., laut denen das CA-125 bei 40 % aller Patientinnen mit intraabdominellen Tumorleiden erhöht ist (Tuxen et al. 1995).

Präoperative CA-125 Serumkonzentration in Abhängigkeit vom Vorhandensein freier Flüssigkeit

Die Patientinnen wurden je nach Vorhandensein bzw. Fehlen von freier Flüssigkeit in zwei Kollektive aufgeteilt. Bei 144 Patientinnen (82 %) war keine freie Flüssigkeit erkennbar, in 32 Fällen (18 %) war der Befund positiv. Patientinnen mit freier Flüssigkeit wiesen hochsignifikant höhere CA-125 Werte auf als Patientinnen ohne freie Flüssigkeit ($p = 0,001$).

Zum gleichen Ergebnis kamen Karimi-Zarchi et al. in einer retrospektiven, 203 Patientinnen umfassenden Studie. Mit einer statistischen Signifikanz von $p = 0,001$ konnten auch sie eine hochsignifikante Korrelation zwischen CA-125 und der Anwesenheit freier Flüssigkeit nachweisen (Karimi-Zarchi et al. 2014).

Präoperative CA-125 Serumkonzentration in Abhängigkeit von Auffälligkeiten im Sonographiebefund

Hier wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt ($p=0,474$). Eine Auffälligkeit am Ovar im Sonographiebefund hatte keinen Einfluss auf die Höhe der CA-125 Serumkonzentration. In einer weiteren Untersuchung wurde der Zusammenhang zwischen auffälligem Sonographiebefund und Ovarialkarzinom geprüft. Die statistische Prüfung konnte keinen Zusammenhang zwischen auffälligem Sonographiebefund und dem Vorhandensein eines Ovarialkarzinoms ermitteln ($p=0,170$). Zur gleichen Erkenntnis gelangte die Arbeitsgruppe um Karimi-Zarchi et al. in deren Studie Auffälligkeiten im Sonographiebefund in keinem Zusammenhang mit der CA-125 Serumkonzentration standen ($p=0,297$, Karimi-Zarchi et al. 2014).

Präoperative CA-125 Serumkonzentration in Abhängigkeit von der Größe der Raumforderung in der Sonographie

Die statistische Prüfung ergab hier einen Trend ($p=0,009$). Der Spearman-Test zeigte, dass die Größe der festgestellten Raumforderung am Ovar und die Serumkonzentration von CA-125 miteinander anstiegen. Allerdings bestand das untersuchte Kollektiv nur aus einer geringen Fallzahl und die jeweils gemessenen Größen der Raumforderungen waren stark vom Untersucher abhängig. Karimi-Zarchi et al. fanden in ihrer Studie, dass die Größe der Raumforderung in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem CA-125 Serumlevel stand ($p=0,883$, Karimi-Zarchi et al. 2014).

Präoperative CA-125 Serumkonzentration in Abhängigkeit von der Art der Auffälligkeit im Sonographiebefund

Das Gesamtkollektiv wurde je nach Art der Auffälligkeit im Sonographiebefund in drei Gruppen aufgeteilt. Die zystischen Veränderungen waren mit einer Fallzahl von 81 am häufigsten vertreten, gefolgt von den zystisch-soliden ($N=13$) und den soliden ($N=7$).

Es ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede ($p=0,006$). Die Patientinnen mit zystisch-soliden Befunden hatten im Durchschnitt die höchsten CA-125 Werte.

Auch hier gilt es wieder zu erwähnen, dass die Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahlen schwer zu beurteilen sind. Laut der von Karimi-Zarchi et al. durchgeführten

Studie konnte anhand des Sonographie-Befundes keine Aussage bezüglich der Dignität solider oder zystischer Raumforderungen getroffen werden (Karimi-Zarchi et al. 2014).

Insgesamt konnte anhand der hier durchgeführten Studie bestätigt werden, dass sich der Tumormarker CA-125 zur Detektion maligner Ovarialbefunde eignet; allerdings ist eine erhöhte Serumkonzentration nicht immer gleichzusetzen mit einem Ovarialkarzinom, da auch benigne Befunde zu hohen Werten führen können. Dies konnte in der vorliegenden Studie im Fall der Endometriose gezeigt werden.

Anhand der Analyse von Korrelationskoeffizienten konnten in dieser Arbeit Beziehungen zwischen präoperativ bestimmter CA-125 Serumkonzentration und dem Vorliegen eines malignen Ovarbefundes aufgezeigt werden.

Mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman konnte eine Beziehung zwischen der Größe einer ovariellen Raumforderung und der Markerhöhe festgestellt werden.

Des Weiteren konnte eine hochsignifikante Korrelation ($p=0,001$) zwischen der präoperativ bestimmten CA-125 Konzentration und dem Vorhandensein freier Flüssigkeit gezeigt werden. Dies deckt sich mit den von Karimi-Zarchi et al. veröffentlichten Ergebnissen (Karimi-Zarchi et al. 2014). Abschließend kann man festhalten, dass zur Ergänzung des in der vorliegenden Studie untersuchten Tumormarkers CA-125 prospektiv weitere Marker bestimmt werden sollten um dessen Aussagekraft zu erweitern.

6. Literaturverzeichnis

1. Anastasi E, Granato T, Falzarano R, Storelli P, Ticino A, Frati L, Benedetti Panici P, Porpora MG. (2013) "The Use of HE4, CA125 and CA72-4 Biomarkers for Differential Diagnosis between Ovarian Endometrioma and Epithelial Ovarian Cancer." *Journal of Ovarian Research* 6 (July): 44.
2. Anton C, Marino Carvalho F, Oliveira EI, Arantes Rosa Maciel G, Baracat EC, Carvalho JP. (2012) "A Comparison of CA125, HE4, Risk Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA), and Risk Malignancy Index (RMI) for the Classification of Ovarian Masses." *Clinics* 67 (5): 437–41.
3. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, et al. (2003) "Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies." *American Journal of Human Genetics* 72 (5): 1117–30.
4. Asher V, Hammond R, Duncan TJ. (2010) "Pelvic Mass Associated with Raised CA 125 for Benign Condition: A Case Report." *World Journal of Surgical Oncology* 8 (April): 28.
5. Bai H, Sha G, Xiao M, Gao H, Cao D, Yang J, Chen J, Wang Y, Zhang Z, Shen K. 2016. "The Prognostic Value of Pretreatment CA-125 Levels and CA-125 Normalization in Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Two-Academic-Institute Study." *Oncotarget*, February: 15566-15576.
6. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. (2005) "Symptoms Associated with Diagnosis of Ovarian Cancer: A Systematic Review." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 112 (7): 857–65.
7. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. (1981) "Reactivity of a Monoclonal Antibody with Human Ovarian Carcinoma." *Journal of Clinical Investigation* 68 (5): 1331–37.
8. Bast RC, Klug TL, John St, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR. (1983) "A Radioimmunoassay Using a Monoclonal Antibody to Monitor the Course of Epithelial Ovarian Cancer." *New England Journal of Medicine* 309 (15): 883–87.
9. Bast RC (2004) "Early Detection of Ovarian Cancer: New Technologies in Pursuit of a Disease That Is Neither Common nor Rare." *Transactions of the American*

Clinical and Climatological Association 115: 233–48.

10. Bast RC. (2010) "Commentary: CA125 and the Detection of Recurrent Ovarian Cancer: A Reasonably Accurate Biomarker for a Difficult Disease." *Cancer* 116 (12): 2850–53.
11. Berberat PO, Friess H, Wang L, Zhu Z, Bley T, Frigeri L, Zimmermann A, Büchler MW. (2001) "Comparative Analysis of Galectins in Primary Tumors and Tumor Metastasis in Human Pancreatic Cancer." *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society* 49 (4): 539–49.
12. Berchuck A, Iversen ES, Lancaster JM, Dressman HK, West M, Nevins JR, Marks JR. (2004) "Prediction of Optimal versus Suboptimal Cytoreduction of Advanced-Stage Serous Ovarian Cancer with the Use of Microarrays." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 190 (4): 910–25.
13. Bolstad N, Øijordsbakken M, Nustad K, Bjerner J. (2012) "Human Epididymis Protein 4 Reference Limits and Natural Variation in a Nordic Reference Population." *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 33 (1): 141–48.
14. Bouanène H, Miled A. (2009) "[Tumor Marker CA125: biochemical and molecular properties]." *Bulletin du cancer* 96 (5): 597–601.
15. Brustmann H. (2004) "Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Serous Ovarian Carcinoma: Relationship with Topoisomerase II Alpha and Prognosis." *Gynecologic Oncology* 95 (1): 16–22.
16. Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P. (2008) "Infertility as a Cancer Risk Factor - a Review." *Placenta* 29 Suppl B (October): 169–77.
17. Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, Hoskins WJ. (2001) "Identification of Prognostic Factors in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma." *Gynecologic Oncology* 82 (3): 532–37.
18. Chiang AJ, Chen J, Chung Y-C, Huang H-J, Liou WS, Chang C. (2014) "A Longitudinal Analysis with CA-125 to Predict Overall Survival in Patients with Ovarian Cancer." *Journal of Gynecologic Oncology* 25 (1): 51–57.
19. Clark TG, Stewart ME, Altman DG, Gabra H, Smyth JF. (2001) "A Prognostic Model for Ovarian Cancer." *British Journal of Cancer* 85 (7): 944–52.
20. Colaković S, Lukić V, Mitrović L, Jelić S, Susnjar S, Marinković J. (2000) "Prognostic Value of CA125 Kinetics and Half-Life in Advanced Ovarian Cancer." *The International Journal of Biological Markers* 15 (2): 147–52.

21. Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. (2002) "Preoperative CA 125 Levels: An Independent Prognostic Factor for Epithelial Ovarian Cancer." *Obstetrics and Gynecology* 100 (1): 59–64.
22. Davis HM, Zurawski VR Jr, Bast RC Jr, Klug TL. (1986) "Characterization of the CA 125 Antigen Associated with Human Epithelial Ovarian Carcinomas." *Cancer Research* 46 (12 Pt 1): 6143–48.
23. Demeter A, Várkonyi T, Csapó Z, Szánthó A, Oláh J, Papp Z. (2004) "[Assessment of prognostic factors in common ovarian tumors of varying malignancy]." *Magyar onkologia* 48 (3): 259–65.
24. Dickersin GR, Scully RE. (1998) "Ovarian Small Cell Tumors: An Electron Microscopic Review." *Ultrastructural Pathology* 22 (3): 199–226.
25. Durdević S, Stojanović S, Marijana B-N, Maksimović M. (2010) "[Rational application of tumor marker CA 125 in gynecological oncology]." *Medicinski pregled* 63 (3-4): 195–99.
26. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. (2004) "Serum Tumor Markers in the Management of Ovarian, Endometrial and Cervical Cancer." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 58 (1): 24–38.
27. Galgano MT, Hampton GM, and Frierson HF Jr. (2006) "Comprehensive Analysis of HE4 Expression in Normal and Malignant Human Tissues." *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 19 (6): 847–53.
28. Gavalas NG, Lontos M, Trachana SP, Bagratuni T, Arapinis C, Liacos C, Dimopoulos MA, Bamias A. (2013) "Angiogenesis-Related Pathways in the Pathogenesis of Ovarian Cancer." *International Journal of Molecular Sciences* 14 (8): 15885–909.
29. Geisler JP, Miller GA, Lee TH, Harwood RM, Wiemann MC, Geisler HE. (1996) "Relationship of Preoperative Serum CA-125 to Survival in Epithelial Ovarian Carcinoma." *The Journal of Reproductive Medicine* 41 (3): 140–42.
30. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2008
31. Gonzalez A, Vizoso F, Vázquez J, Ruibal A, Balibrea JL. (1997) "Clinical Significance of Preoperative Serum Levels of CA 125 and TAG-72 in Ovarian Carcinoma." *The International Journal of Biological Markers* 12 (3): 112–17.
32. Gostout BS, Brewer MA. (2006) "Guidelines for Referral of the Patient with an Adnexal Mass." *Clinical Obstetrics and Gynecology* 49 (3): 448–58.

33. Guo S, Zhong S, Zhang A. (2013) "Privacy-Preserving Kruskal–Wallis Test." *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 112 (1): 135–45.
34. Guppy AE, Rustin GJS. (2002) "CA125 Response: Can It Replace the Traditional Response Criteria in Ovarian Cancer?" *The Oncologist* 7 (5): 437–43.
35. Haag P, Hanhart N, Müller M. (2012) Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis, Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach.
36. Hamed EO, Ahmed H, Sedeek OB, Mohammed AM, Abd-Alla AA, Ghaffar HMA. (2013) "Significance of HE4 Estimation in Comparison with CA125 in Diagnosis of Ovarian Cancer and Assessment of Treatment Response." *Diagnostic Pathology* 8 (January): 11.
37. He J, Baum LG. (2004) "Presentation of Galectin-1 by Extracellular Matrix Triggers T Cell Death." *The Journal of Biological Chemistry* 279 (6): 4705–12.
38. Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC, Moore SP, Bain CJ, Gertig DM, Webb PM, Australian Cancer Study Group (ovarian cancer), Australian Ovarian Cancer Study Group. (2008) "Serous Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancers: A Comparative Epidemiological Analysis." *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 122 (7): 1598–1603.
39. Kabawat SE, Bast RC Jr, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. (1983) "Tissue Distribution of a Coelomic-Epithelium-Related Antigen Recognized by the Monoclonal Antibody OC125." *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2 (3): 275–85.
40. Karimi-Zarchi M, Baghdadabad A, Baghdadabad MRA, Zahir ST, Abadi RDF, Teimoori S, Chiti Z, Hekmatimoghaddam S. (2014) "Evaluation of Serum CA 125 Level and Its Relation to Surgical, Histopathologic and Ultrasonographic Findings in Patients with Pelvic Mass." *European Journal of Gynaecological Oncology* 35 (1): 67–71.
41. Kim YM, Whang DH, Park J, Kim SH, Lee SW, Park HA, Ha M, Choi K-H. (2011) "Evaluation of the Accuracy of Serum Human Epididymis Protein 4 in Combination with CA125 for Detecting Ovarian Cancer: A Prospective Case-Control Study in a Korean Population." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*: 49 (3): 527–34.
42. Köhler U, Adam C, Kühndel K. (1998) "[Therapy outcome in stage III (FIGO) ovarian carcinomas at the Leipzig University Gynecologic Clinic 1976-1982 and

- 1985-1991].” *Zentralblatt für Gynäkologie* 120 (3): 113–20.
43. Kreienberg R, du Bois A, Schindelmann S, Pfisterer J, Schmalfeldt B. (2009) *Management des Ovarialkarzinoms: Interdisziplinäres Vorgehen*. Springer.
 44. Kudoh K, Kikuchi Y, Kita T, Tode T, Takano M, Hirata J, Mano Y, Yamamoto K, Nagata I. (1999) “Preoperative Determination of Several Serum Tumor Markers in Patients with Primary Epithelial Ovarian Carcinoma.” *Gynecologic and Obstetric Investigation* 47 (1): 52–57.
 45. Lorenzen M. (1996) “[The value of MRI in staging gynecologic tumors].” *Aktuelle Radiologie* 6 (2): 63–68.
 46. Lu KH, Patterson AP, Wang L, Marquez RT, Atkinson EN, Baggerly KA, Ramoth LR, et al. (2004) “Selection of Potential Markers for Epithelial Ovarian Cancer with Gene Expression Arrays and Recursive Descent Partition Analysis.” *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 10 (10): 3291–3300.
 47. Maggino T, Gadducci A. (2000) “Serum Markers as Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer: An Overview.” *European Journal of Gynaecological Oncology* 21 (1): 64–69.
 48. Meyer T, Rustin GJS. (2000) “Role of Tumour Markers in Monitoring Epithelial Ovarian Cancer.” *British Journal of Cancer* 82 (9): 1535–38.
 49. Moon JH, Lee HJ, Kang WD, Kim CH, Choi HS, Kim SM. (2013) “Prognostic Value of Serum CA-125 in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer Followed by Complete Remission after Adjuvant Chemotherapy.” *Obstetrics & Gynecology Science* 56 (1): 29–35.
 50. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, Steinhoff M, Messerlian G, DiSilvestro P, Granai CO, Bast RC Jr. (2008) “The Use of Multiple Novel Tumor Biomarkers for the Detection of Ovarian Carcinoma in Patients with a Pelvic Mass.” *Gynecologic Oncology* 108 (2): 402–8.
 51. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, Kurman RJ, Bast RC, Skates SJ. (2010) “Comparison of a Novel Multiple Marker Assay Versus the Risk of Malignancy Index for the Prediction of Epithelial Ovarian Cancer in Patients with a Pelvic Mass.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 203 (3): 228.e1–228.e6.
 52. Moore RG, Miller MC, Steinhoff M, Skates SJ, Lu KH, Lambert-Messerlian G, Bast RC Jr. (2012) “Serum HE4 Levels Are Less Frequently Elevated than CA125 in

- Women with Benign Gynecologic Disorders." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 206 (4): 351.e1–8.
53. Munkarah AR, Hallum AV 3rd, Morris M, Burke TW, Levenback C, Atkinson EN, Wharton JT, Gershenson DM. (1997) "Prognostic Significance of Residual Disease in Patients with Stage IV Epithelial Ovarian Cancer." *Gynecologic Oncology* 64 (1): 13–17.
 54. Nagele E, Kurz C, Speiser P, Vavra N, Sevelde P. (1996) "CA-125 antigen as a prognostic factor for survival in patients with epithelial ovarian carcinoma of FIGO stage I--preliminary results-." *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 56 (2): 79–82.
 55. Nagele F, Petru E, Medl M, Kainz C, Graf AH, Sevelde P. (1995) "Preoperative CA 125: An Independent Prognostic Factor in Patients with Stage I Epithelial Ovarian Cancer." *Obstetrics and Gynecology* 86 (2): 259–64.
 56. O'Brien TJ, Tanimoto H, Konishi I, Gee M. (1998) "More than 15 Years of CA 125: What Is Known about the Antigen, Its Structure and Its Function." *The International Journal of Biological Markers* 13 (4): 188–95.
 57. O'Brien TJ, Beard JB, Underwood LJ, Shigemasa K. (2002) "The CA 125 Gene: A Newly Discovered Extension of the Glycosylated N-Terminal Domain Doubles the Size of This Extracellular Superstructure." *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 23 (3): 154–69.
 58. Puls LE, Duniho T, Hunter JE, Kryscio R, Blackhurst D, Gallion H. (1996) "The Prognostic Implication of Ascites in Advanced-Stage Ovarian Cancer." *Gynecologic Oncology* 61 (1): 109–12.
 59. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. (2009) "Meta-Analysis of Risk Reduction Estimates Associated With Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers." *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 101 (2): 80–87.
 60. Riedinger J-M. (2007) "[Prognostic value of CA125 half-life and early normalization during chemotherapy in advanced ovarian tumors: results of a multicentric French study]." *Bulletin du cancer* 94 (3): 287–95.
 61. Robert Koch-Institut, 2013
 62. Rossi AC, Di Vagno G, Cormio G, Cazzolla A, Stefanelli S, D'Elia E, Selvaggi L. (2004) "A Retrospective Study of Preoperative CA 125 Levels in 82 Patients with Ovarian Cancer." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 269 (4): 263–65.

63. Ruibal A, Encabo G, Martínéz-Miralles E, Murcia C, Capdevila JA, Salgado A, Martínéz-Vasquéz JM. (1984) "CA125 Seric Levels in Non Malignant Pathologies." *Bulletin Du Cancer* 71 (2): 145–46.
64. Rump A, Morikawa Y, Tanaka M, Minami S, Umesaki N, Takeuchi M, Miyajima A. (2004) "Binding of Ovarian Cancer Antigen CA125/MUC16 to Mesothelin Mediates Cell Adhesion." *The Journal of Biological Chemistry* 279 (10): 9190–98.
65. Sabbatini P, Harter P, Scambia G, Sehouli J, Meier W, Wimberger P, Baumann KH, et al. (2013) "Abagovomab As Maintenance Therapy in Patients With Epithelial Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the AGO OVAR, COGI, GINECO, and GEICO—The MIMOSA Study." *Journal of Clinical Oncology* 31 (12): 1554–61.
66. Schneider D, Halperin R, Halperin D, Bukovsky I, Hadas E. (1998) "Prediction of the Survival of Patients with Advanced Ovarian Cancer according to a Risk Model Based on a Scoring System." *European Journal of Gynaecological Oncology* 19 (6): 547–52.
67. Scholler N, Fu N, Yang Y, Ye Z, Goodman GE, Hellström KE, Hellström I. (1999) "Soluble Member(s) of the Mesothelin/megakaryocyte Potentiating Factor Family Are Detectable in Sera from Patients with Ovarian Carcinoma." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (20): 11531–36.
68. Scully R. (1999) *Histological Typing of Ovarian Tumours*. Springer.
69. Seelenmeyer C, Wegehinkel S, Lechner J, Nickel W. (2003) "The Cancer Antigen CA125 Represents a Novel Counter Receptor for Galectin-1." *Journal of Cell Science* 116 (Pt 7): 1305–18.
70. Sharma A, Burnell M, Gentry-Maharaj A, Campbell S, Amso NN, Seif MW, Fletcher G, et al. (2013) "Factors Affecting Visualization of Postmenopausal Ovaries: Descriptive Study from the Multicenter United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 42 (4): 472–77.
71. Tang A, Kondalsamy-Chennakesavan S, Ngan H, Zusterzeel P, Quinn M, Carter J, Leung Y, Obermair A. (2012) "Prognostic Value of Elevated Preoperative Serum CA125 in Ovarian Tumors of Low Malignant Potential: A Multinational Collaborative Study (ANZGOG0801)." *Gynecologic Oncology* 126 (1): 36–40.
72. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. (2003) "Survival and Prognostic Factors in Patients with Ovarian Cancer." *Obstetrics and Gynecology* 101: 885–91.

73. Tuxen MK, Sölétormos G, Dombernowsky P. (1995) "Tumor Markers in the Management of Patients with Ovarian Cancer." *Cancer Treatment Reviews* 21 (3): 215–45.
74. Van den Brûle F, Califice S, Garnier F, Fernandez PL, Berchuck A, Castronovo V. (2003) "Galectin-1 Accumulation in the Ovary Carcinoma Peritumoral Stroma Is Induced by Ovary Carcinoma Cells and Affects Both Cancer Cell Proliferation and Adhesion to Laminin-1 and Fibronectin." *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology* 83 (3): 377–86.
75. Venesmaa P, Lehtovirta P, Stenman UH, Leminen A, Forss M, Ylikorkala O. (1994) "Tumour-Associated Trypsin Inhibitor (TATI): Comparison with CA125 as a Preoperative Prognostic Indicator in Advanced Ovarian Cancer." *British Journal of Cancer* 70 (6): 1188–90.
76. Warwick J, Kehoe S, Earl H, Luesley D, Redman C, Chan KK. (1995) "Long-Term Follow-up of Patients with Advanced Ovarian Cancer Treated in Randomised Clinical Trials." *British Journal of Cancer* 72 (6): 1513–17.
77. Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F (Hrsg.). (2002) UICC TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg
78. Yin BW, Lloyd KO. (2001) "Molecular Cloning of the CA125 Ovarian Cancer Antigen: Identification as a New Mucin, MUC16." *The Journal of Biological Chemistry* 276 (29): 27371–75.
79. Yin BWT, Dnistrian A, O Lloyd K. (2002) "Ovarian Cancer Antigen CA125 Is Encoded by the MUC16 Mucin Gene." *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 98 (5): 737–40.
80. Zentrum für Krebsregisterdaten, 2013

7. Danksagung

Zuerst danke ich Herrn Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer für die Überlassung des Themas und für die gute und freundliche Betreuung.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. Gabriele Meyberg-Solomayer für die hilfreichen Anregungen bei der Korrektur der Arbeit sowie Dr. med. David Bardens für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Dem Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes danke ich für die Bereitstellung der Daten.

Außerdem möchte ich meinen Eltern danken für die liebevolle Unterstützung während meines gesamten Lebenswegs.

Meinem Bruder danke ich für den guten Zuspruch. Danke, dass Du immer an mich geglaubt hast.

